UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1919 N°

THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

PAR

GEORGES DROUET

Ancien interne de l'Assistance Publique de Paris
Ancien interne provisoire des Hôpitaux de Paris

Né à Anglure (Marne), le 19 avril 1888

Réactions Sériques

au cours de

la Sérothérapie antitétanique

chez les Soldats

Président : M. DELBET, *professeur.*

PARIS

TYPOGRAPHIE A. DAVY

52, rue Madame

1919

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/reactionsserique0000vari

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA FEMME

A MES PARENTS - A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELBET

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE A LA FACULTÉ

En hommage de notre respectueuse reconnaissance pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre thèse.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

INTRODUCTION

Jusqu'à ces dernières années, la sérothérapie antitétanique préventive n'avait été pratiquée que d'une façon restreinte, et si les adversaires de toute sérothérapie étaient de moins en moins nombreux, par contre ceux qui utilisaient le sérum sans conviction étaient encore légion.

Les constatations faites au cours de la guerre ont démontré aux plus sceptiques combien grande était la valeur de cette médication prophylactique. Nous-même, en 1914, dans le service de notre maître Ombrédanne, à l'hôpital militaire de Verdun, avons été frappé de la disparition subite des cas de tétanos dès que tous les blessés purent être injectés préventivement.

Bien que moins évidente, l'efficacité de la sérothérapie antitétanique est encore réelle dans le traitement du tétanos déclaré.

A part quelques récalcitrants, tout le monde admet aujourd'hui la valeur de la médication sérique, aussi bien à titre curatif que prophylactique.

Notre but, dans ce travail, n'est pas de faire une fois de plus la démonstration de cette efficacité de la sérothérapie antitétanique, et de chercher à convaincre les derniers adversaires du sérum.

Ce que nous avons voulu faire, c'est l'exposé des répercussions sur l'organisme humain de l'introduction du sérum antitétanique dans l'économie. Comment le sujet injecté supporte-t-il la sérothérapie ? De quelle façon réagit-il à la substance étrangère qu'on lui incor-

pore ? C'est principalement cette étude qui fait le sujet de notre thèse.

Mais nous n'avons pas voulu terminer notre exposé clinique sans nous élever jusqu'aux déductions pathogéniques ou thérapeutiques qui nous ont paru découler de nos observations. Nous n'ignorons pas combien de telles déductions sont souvent précaires et éloignées de l'« objectivité scientifique », ainsi que disent nos ennemis. Mais la thèse qui couronne les études médicales, n'a-t-elle pas été instituée — et maintenue — pour permettre à l'étudiant — sinon pour l'y obliger — de faire au moins une fois œuvre originale, et de « soutenir » quelqu'une des nombreuses hypothèses dont la médecine est encore si riche à l'heure actuelle.

La base de notre travail est constituée par les nombreuses observations (plusieurs centaines) que nous avons pu prendre tant dans les corps de troupe que dans les formations sanitaires auxquels nous avons été affecté. Mais nous avons bien entendu largement consulté les publications médicales et mis à contribution les nombreux articles et mémoires parus sur la question et les sujets similaires, (sérothérapie antidiphtérique, antituberculeuse, etc.). Nous donnons d'ailleurs à la fin de notre travail un index bibliographique aussi complet que les circonstances actuelles nous ont permis de le faire.

DIVISION DU TRAVAIL

Les réactions de l'organisme humain à la sérothérapie antitétanique sont éminemment variables d'un sujet à l'autre, et même chez un individu donné. Elles sont conditionnées par un grand nombre de facteurs dont beaucoup nous échappent mais dont quelques-uns aussi nous sont connus.

Ainsi la nature du sérum (additionné ou non d'acide phénique) la voie d'administration (hypodermique, intrarachidienne, intraveineuse) ont certainement une influence déterminante sur les modalités réactionnelles de l'organisme à la sérothérapie. De même il est admis par la plupart des auteurs que les réactions varient suivant que l'individu injecté est ou n'est pas vierge de toute sérothérapie antérieure.

Aussi convient-il d'étudier séparément les réactions sériques dans chacun de ces cas particuliers.

Nous diviserons notre travail de la manière suivante :

1° **Etude clinique des réactions consécutives aux injections sous-cutanées de sérum antitétanique Pasteur (non phéniqué)** a) *chez les primo injectés ;* b) *chez les secondo ou pluri-injectés* ;

2° **Etude clinique des réactions consécutives aux injections sous-cutanées de sérum antitétanique américain (phéniqué)** a) *chez les primo-injectés;* b) *chez les secondo ou pluri-injectés* ;

3° **Etude clinique des réactions consécutives à la sérothérapie antitétanique intrarachidienne et intraveineuse ;**

4° Enfin, ainsi que nous l'avons dit plus haut, nous terminerons par l'**étude des conditions étiologiques et pathogéniques, ainsi que par l'étude du traitement des réactions sériques.**

Nous avons négligé systématiquement l'étude très complexe des rapports qui peuvent exister entre l'éclosion des réactions sériques et la diminution du pouvoir antitoxique du sérum du sujet injecté. Cette étude aurait nécessité de longues recherches de laboratoire que l'état de guerre ne nous a malheureusement pas permis d'entreprendre. Aussi bien, trouvera-t-on dans la thèse si remarquable de Henri Lemaire (Paris 1906) la plupart des données de cet intéressant problème.

REACTIONS CONSECUTIVES AUX INJECTIONS SOUS-CUTANEES DE SERUM ANTITETANIQUE PASTEUR CHEZ LES PRIMO-INJECTES

Conditions générales d'observation.

Tous les sujets que nous avons injectés ou fait injecter étaient des soldats, la plupart du service armé. Ceux qui appartenaient au service auxiliaire nous ont paru robustes et ne présentant pas de tare sérieuse qui puisse faire craindre spécialement des accidents. En particulier, nous n'avons pas pratiqué d'injection chez des sujets porteurs de lésions rénales manifestes ou de lésions tuberculeuses en évolution.

L'âge de ces injectés a été fort variable. Les plus jeunes soldats avaient à peine 20 ans. Les plus âgés avaient atteint leur 45e année. Il ne nous a pas été permis, au cours de cette guerre, d'observer, dans des conditions sérieuses, les effets de la sérothérapie antitétanique chez des enfants et chez des vieillards ; de même nous n'avons pas eu l'occasion de pratiquer d'injections antitétaniques chez des sujets du sexe féminin.

Le sérum antitétanique délivré par l'Institut Pasteur dont nous nous sommes servi était toujours du sérum relativement frais, utilisé dans les délais normaux ou dans les six mois qui suivent l'expiration de ces délais réguliers. On sait qu'une circulaire du Service de Santé militaire a prolongé d'une demi-année les délais d'emploi du sérum antitétanique. En moyenne, nous avons utilisé le sérum de 6 à 12 mois après qu'il eut été recueilli par l'Institut Pasteur sur les chevaux produc-

leurs. Plusieurs lots de sérum ont été employés qui certainement provenaient de chevaux différents.

La quantité injectée a été généralement de 10 centimètres cubes. Exceptionnellement elle a été moindre. Quelquefois elle a été de 20 centimètres cubes.

L'injection a été la plupart du temps pratiquée sous la peau du flanc ou de la paroi abdominale, parfois sous la peau des cuisses, exceptionnellement sur une autre région du corps.

Il est superflu d'ajouter que ces injections ont été aseptiquement et correctement faites dans le tissu cellulaire sous-cutané et non dans le derme ou l'aponévrose périmusculaire.

Classification des réactions observées.

Les réactions déterminées chez un malade à qui on injecte pour la première fois du sérum antitétanique sous la peau, sont extrêmement variables d'un sujet à l'autre. Les uns font une réaction si faible qu'elle passe inaperçue et ne mérite pas même le nom de réaction. D'autres, au contraire, en font de fortes et même de très fortes. Ces réactions sont variables non pas seulement en intensité, mais encore en qualité. Leur polymorphisme est très grand. D'autre part, une réaction d'abord faible peut devenir ensuite très forte ; une réaction d'abord localisée au point d'injection peut se généraliser. De plus on observe toutes les formes de transition entre les réactions faibles et celles qui sont fortes.

On comprend que dans ces conditions il soit difficile de faire un classement parmi toutes ces réactions. Et il n'y a pas lieu de s'étonner que les essais de classification des accidents sériques soient aussi nombreux et aussi peu concordants les uns avec les autres.

La classification qui nous a paru la plus satisfaisante

est celle qui est basée sur le siège et l'étendue des réactions, autrement dit sur la localisation ou au contraire la généralisation des accidents. Ainsi que l'écrivent Bassal et Serr (Symptomatologie, pathogénie et traitement des accidents sérothérapiques) les groupements basés sur le moment d'apparition, sur la pathogénie, la gravité des accidents restent purement schématiques. Ceux basés sur le siège et l'étendue des réactions, et qui reposent par conséquent sur des données objectives, nous paraissent sinon plus logiques, du moins beaucoup moins susceptibles de confusion. D'ailleurs dans la généralité des cas, la gravité des accidents va de pair avec l'étendue des lésions. Si bien qu'en gros, accidents locaux égalent accidents bénins, accidents généraux égalent accidents sérieux.

Dans notre exposé, nous étudierons donc d'abord les réactions localisées (ou de moyenne intensité), puis les réactions généralisées (ou réactions fortes). Auparavant nous dirons quelques mots des injectés qui ne présentent pas de réaction appréciable au cours de la sérothérapie antitétanique.

Réactions nulles ou négligeables.

Chez les malades de cette catégorie, tout ce que l'on observe, c'est un peu de douleur et de rougeur locale au point d'injection dans les heures et les jours qui suivent la piqûre. Cette douleur, pour être négligeable, est cependant un peu plus vive que ne l'est ordinairement celle d'une injection de morphine ou de cacodylate de soude. Elle est même souvent plus vive que celle provoquée par une injection de sérum artificiel de volume beaucoup plus considérable. Cette douleur, d'ailleurs très supportable et dont les malades ne se plaignent presque jamais spontanément, disparaît complètement

vers le 3e ou le 4e jour, souvent même plus tôt. Ces symptômes tout à fait bénins sont d'autant plus minimes que l'injection a été plus correctement faite, qu'elle a été pratiquée à l'abdomen et que le malade reste au repos, ou mieux encore couché dans son lit. Pendant tous les jours qui suivent cette légère réaction passagère, il n'est plus observé aucun symptôme ni local ni général. Le blessé en somme est resté indifférent à l'injection qu'on lui a faite.

Voici à titre d'exemple une observation de malade n'ayant fait après son injection que la réaction nulle et négligeable dont nous venons de parler.

Observation I.

Le T... Yves, du 8e Train des Equipages, appartenant au service auxiliaire et âgé de 26 ans entre à l'hôpital le 1er novembre 1917 avec une brûlure infectée du 2e degré de l'avant-bras droit. Il n'a jamais reçu sous la peau, nous affirme-t il, d'injection médicamenteuse d'aucune sorte. Nous pratiquons le 2 novembre à 7 heures 1/2 du matin une injection sous-cutanée de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique Pasteur sous la peau de l'abdomen.

La douleur provoquée au moment de l'injection est minime. Elle est un peu plus forte à 15 heures lorsque nous revoyons le malade ; il existe un peu de rougeur locale et de douleur à la pression.

Le lendemain 3 novembre, la rougeur a déjà disparu, et il n'existe plus qu'une très légère douleur à la pression qui disparaît d'ailleurs le 4 novembre.

Tous les jours, nous examinons le malade, surtout à la période pendant laquelle se manifestent habituellement les accidents sériques. Nous n'observons absolument aucune réaction ni d'ordre local, ni d'ordre général jusqu'au 7 décembre, jour de la sortie de l'hôpital de notre brûlé.

Réactions localisées ou de moyenne intensité.

Tous les malades qui font des réactions localisées ou de moyenne intensité commencent par présenter dans les premiers jours qui suivent l'injection la passagère et négligeable réaction locale que nous avons signalée plus haut. Cette réaction à la piqûre n'est pas dans ces cas particulièrement intense, et rien ne permet de prévoir les premiers jours si le sujet injecté fera ou non des réactions sériques légères. Au bout de 2 ou 3 jours, les choses rentrent dans l'ordre comme à l'habitude, et pendant un certain temps on ne peut plus noter le moindre symptôme morbide ni subjectif, ni objectif.

Ce n'est qu'une semaine environ après l'injection que la réaction sérique fait son apparition, tantôt plus tôt, tantôt plus tard. La date la plus rapprochée que nous ayons observée est le cinquième jour, la plus éloignée le neuvième jour.

Ces réactions sont essentiellement constituées par des exanthèmes locaux, accompagnés ou non d'un retentissement sur l'appareil lymphatique local.

Le début en est brusque. Le malade s'est endormi la veille sans présenter aucun symptôme anormal qui puisse faire prévoir l'apparition d'un exanthème. Il se réveille le matin avec une éruption entièrement constituée et qui ne s'accentue plus guère dans la suite.

L'exanthème sérique siège toujours au point d'injection. Il a généralement pour centre la cicatrice de la piqûre. Dans les autres cas, l'exanthème est tantôt plus étendu dans le sens des vaisseaux lymphatiques efférents, tantôt il s'étend au contraire vers la région opposée. Il n'y a pas de règle fixe.

Les caractères morphologiques de l'éruption sont variables.

Très souvent (dans près de la moitié des cas) l'exan-

thème est constitué par un placard de très petits boutons à peine acuminés, d'un rouge plus ou moins foncé et très rapprochés les uns des autres. Il revêt l'aspect d'un fin pointillé et la peau est comme finement gaufrée. L'étendue en est variable, une grande paume de main en moyenne. Les bords en sont nets, quelquefois dessinant une circonférence, d'autres fois présentant des angles plus ou moins saillants.

A cet érythème que Henri Lemaire a parfaitement décrit dans sa thèse, nous proposons, faute de mieux, de donner le nom d'« érythème gaufré ».

Au niveau du placard gaufré, la peau est le siège de démangeaisons modérées, si peu intenses que le plus souvent, le malade n'attire pas l'attention sur elles.

L'érythème gaufré atteint rapidement son acmé, et il est rare qu'il s'accroisse les jours suivants en étendue et en intensité. Seules les démangeaisons ont une action sur l'aspect des lésions. Chez les malades qui se grattent beaucoup, l'érythème apparaît mieux, est d'un rouge plus vif, sans pour cela s'accroître sensiblement.

L'érythème gaufré dure peu, 2 ou 3 jours en moyenne, rarement moins, souvent plus. Il ne disparaît pas brusquement comme il est apparu. Il s'éteint insensiblement, pâlissant en même temps que les démangeaisons s'atténuent ou disparaissent.

Presque aussi fréquente que l'éruption gaufrée est l'éruption urticarienne. Des élevures roses ou rouges d'une dimension ordinairement inférieure à une pièce de 50 centimes apparaissent autour de la cicatrice de la piqûre ; ces éléments ne tardent souvent pas à s'accroître et peuvent dépasser la dimension d'une pièce de deux francs ; l'élément ortié devient alors blanc à son centre, tandis qu'à la périphérie il reste d'un rouge plus ou moins pâle. Ces élevures, hautes de 2 à 3 millimètres

sont dures au toucher. La pression sur elle amène une décoloration momentanée.

Les éléments urtiés petits ou grands sont presque toujours séparés par des intervalles de peau saine, mais ils peuvent aussi confluer ; il n'y a plus alors qu'un seul élément urticarien volumineux ; le fait est rare.

L'érythème urtié sérique s'accompagne de sensations de prurit et de cuisson locales beaucoup plus vives que l'érythème gauffré.

S'opposant encore en cela à l'érythème gauffré, il est très variable comme étendue et comme intensité d'un jour et même d'une heure à l'autre. Quand le malade gratte la région malade, il augmente du coup ses lésions et comme intensité et comme étendue. Celles-ci peuvent alors recouvrir toute la moitié de l'abdomen ou toute la face externe d'une cuisse. Mais le plus souvent le placard urticarien localisé ne dépasse pas en étendue le placard gauffré.

L'urticaire locale dure en général très peu de temps ; un jour ou deux, parfois même quelques heures seulement. Il est rare qu'il persiste plus longtemps. Sa disparition est brusque comme son apparition. Les démangeaisons disparaissent avec lui.

Un autre type d'exanthème, beaucoup moins fréquent que les précédents est constitué par l'érythème polymorphe que Marfan et ses élèves ont proposé d'appeler érythème marginé aberrant. « Il débute par une macule rouge ; cette macule s'élargit et son centre blanchit si bien que l'élément éruptif a pris la forme d'une couronne, d'un anneau. Les couronnes ainsi formées se fusionnent entre elles par leurs bords, se brisent. L'éruption prend un caractère polycyclique et dessine une série d'arabesques entrecroisées. » Ces taches se différencient de l'urticaire en ce qu'elles sont beaucoup

moins prurigineuses et à peine surélevées ; le bord seul de la tache blanche est un peu saillant et rouge. L'érythème polymorphe localisé disparaît rapidement en 2 ou 3 jours.

Aussi peu fréquent que l'érythème polymorphe est l'érythème simple. On observe autour du point d'injection un érythème diffus, d'une couleur rouge vif, uniforme. Les bords en sont nets, réguliers, mais non surélevés. La peau à leur niveau est à peine plus chaude que normalement.

Ces placards érythémateux ont en moyenne une dimension voisine de celle de la main. Ils sont assez peu douloureux et les démangeaisons, quand elles existent, sont très légères.

Comme les précédents, l'érythème simple localisé dure peu, 2 ou 3 jours en moyenne ; il s'atténue progressivement et finit par disparaître à la fin du troisième ou du quatrième jour. Il n'est jamais suivi de desquamation, pas plus que les autres exanthèmes d'ailleurs.

Erythème simple, érythème polymorphe, et surtout érythème ortié et érythème gauffré, voilà les quatre variétés d'exanthèmes que nous avons rencontrés chez les sujets primo-injectés qui font des réactions sériques localisées.

Nous n'avons jamais observé d'érythèmes scarlatiniformes ou morbilleux, pas plus que d'éruptions purpuriques.

Les exanthèmes sériques locaux sont généralement nets et on peut les classer facilement dans les 4 groupes que nous venons de décrire. Parfois cependant il existe une superposition d'éléments exanthémateux différents, ce qui modifie l'aspect de la réaction. Ainsi il arrive que l'urticaire se greffe sur un placard gauffré comme dans l'observation III.

L'exanthème est la réaction locale caractéristique des réactions sériques de moyenne intensité. Elle n'est pas toujours la seule.

A côté de l'exanthème, se superposant à lui ou plutôt dépendant de lui, il existe souvent de l'inflammation ganglionnaire dans le territoire lymphatique immédiatement adjacent. Cette réaction ganglionnaire locale va toujours de pair avec une éruption, sauf bien entendu les cas d'infection consécutifs à une injection non aseptique. Il y a engorgement et tuméfaction douloureuse du ou des ganglions qui dépendent de la région où a été faite l'injection et où s'est produit l'exanthème local.

Par exemple, à la suite d'une injection sous-cutanée sur la face antéro-externe de la cuisse droite, on voit apparaître au bout d'une semaine un exanthème localisé autour du point d'injection. 24 ou 48 heures après l'apparition de cet exanthème, quelquefois le même jour, on observe un accroissement de volume de un ou de deux ganglions inguinaux droits, sans qu'il y ait de traînée lymphangitique sur la peau ou le long des vaisseaux. La palpation ne révèle aucune périadénite. On peut faire rouler le ganglion sous les doigts, et ce faisant, on ne détermine qu'une douleur ordinairement minime. Cette réaction ganglionnaire locale disparaît en quelques jours, soit en même temps, soit plus souvent 3 ou 4 jours après l'exanthème local.

Toutes ces réactions locales — exanthèmes et engorgement ganglionnaire — définissent à elles seules la réaction sérique de moyenne intensité telle que nous la concevons. Contrairement à nombre d'auteurs, nous considérons que l'apyrexie, la conservation d'un bon état général, la non extension de la réaction à d'autres régions du corps sont des conditions nécessaires pour qualifier ces réactions de réactions localisées.

Voici à titre d'exemple deux observations de réactions sériques localisées.

Observation II.

Sch... Jean, du 270e d'Artillerie et appartenant au service armé, entre à l'hôpital pour une plaie de la jambe droite par un coup de pied de cheval. Il n'a jamais reçu d'injection sérique antérieurement à celle qui est pratiquée à son entrée à l'hôpital le 25 novembre 1917. Dix centimètres cubes lui sont injectés sous la peau de l'abdomen. A part la petite réaction locale habituelle des 3 premiers jours, il ne présente aucun phénomène morbide tenant à l'injection jusqu'au 3 décembre.

Le 3 décembre 1917, le septième jour par conséquent, le blessé se plaint de légères démangeaisons au niveau de la piqûre. L'examen local permet de constater l'existence d'un petit placard grand comme la paume de la main, non surélevé, donnant l'aspect d'un fin pointillé, bref présentant tous les caractères de ce que nous avons appelé le « placard gauffré ».

Le 4 décembre, les mêmes symptômes persistent.

Le 5, le placard, qui n'avait jamais été très foncé, pâlit et les démangeaisons diminuent.

Dans la nuit du 5 au 6, le blessé a encore quelques petites démangeaisons. Et le 6 tout est disparu, prurit et exanthème. Aucune réaction ganglionnaire locale. Pas la moindre élévation thermique.

Jusqu'au 29 décembre 1917, jour de la sortie par guérison du blessé, nous n'avons pas observé d'autres phénomènes morbides attribuables au sérum.

Observation III.

Fl... Charles, du 1er Régiment d'Artillerie à pied, âgé de 27 ans et appartenant au service armé, entre à l'hôpital pour une piqûre septique du médius droit avec grosse lymphangite du membre supérieur. Il n'a jamais été injecté antérieu-

rement, et reçoit pour la première fois dix centimètres cubes de sérum Pasteur, le 30 novembre 1917. L'injection lui est faite dans notre service sous la peau de l'abdomen au niveau de la fosse iliaque gauche.

La réaction habituelle des premières heures est disparue le 3 décembre.

C'est le 5 décembre dans la matinée, c'est-à-dire 5 jours après l'injection qu'apparaissent les accidents. Ceux-ci consistent en démangeaisons siégeant au lieu d'injection ; la peau à ce niveau est finement pointillée sur l'étendue d'une paume de main et présente tous les caractères de l'érythème gaufré.

Mêmes symptômes le 6.

Le 7, il y a grosse amélioration dans la journée. Mais le soir, vers 20 heures, les démangeaisons reprennent plus vives, et cette fois, on voit apparaître des élevures urticariennes grosses comme des pièces de 50 centimes ou de un franc. Comme le placard gaufré qu'elles ont remplacé, elles siègent autour de la piqûre et leur étendue ne dépasse guère une paume de main.

En même temps, on remarque que les ganglions inguinaux gauches (côté de l'injection) ont augmenté de volume sans cependant devenir douloureux.

L'urticaire locale dure toute la nuit et ne disparaît que le 8 décembre à 9 heures du matin. On voit alors réapparaître le placard gaufré qui est le siège de démangeaisons moins vives.

Le 9 au réveil, le prurit a disparu et l'exanthème a considérablement pâli. Le soir l'exanthème lui-même a disparu et n'a plus reparu jusqu'à la sortie du blessé le 19 décembre 1917. Seuls les ganglions inguinaux gauches sont restés un peu gros pendant quelques jours encore et n'ont repris leur volume normal que vers le 11 ou le 12 décembre.

Réactions généralisées ou réactions fortes.

Ces réactions correspondent à peu près à ce que la plupart des auteurs décrivent sous le vocable d'« accidents sériques ».

Tous les malades qui font des réactions généralisées présentent dans les premiers jours qui suivent l'injection la passagère et négligeable réaction locale déjà signalée à propos des réactions localisées. Comme dans ce dernier cas, rien dans la réaction locale du début ne permet de prévoir s'il se produira ou non une réaction et de quelle qualité elle sera.

Chez les malades qui font des réactions généralisées, la date de début des accidents est très variable, beaucoup plus variable que chez ceux qui ne font que des réactions locales. Chez les uns, les accidents apparaissent dès le deuxième jour, chez d'autres le douzième jour seulement. Il n'y a pas de règle fixe.

Le mode de début des réactions fortes est aussi très variable. Chez certains malades la réaction est forte, généralisée d'emblée ; chez d'autres au contraire, il existe d'abord une réaction localisée qui se généralise dans la suite. Ce dernier cas est le plus fréquent.

La durée de cette réaction localisée prémonitoire peut d'ailleurs varier de plusieurs jours à quelques heures ou même quelques minutes. Parfois la succession des accidents locaux et généraux est tellement rapide qu'elle passe inaperçue du médecin et même du malade.

Rien dans l'aspect de cette réaction locale prémonitoire ne peut laisser prévoir l'apparition d'accidents généraux. Cependant si une réaction locale de moyenne intensité apparaît postérieurement au neuvième jour, on peut affirmer, à notre avis, que la réaction ne restera pas localisée et qu'il apparaîtra des phénomènes morbides d'ordre général. De même une réaction localisée qui apparaît avant le cinquième jour se généralisera dans la suite.

Les symptômes observés chez les injectés qui font des réactions fortes sont extrêmement variables et une description clinique d'ensemble de ces accidents est difficile

sinon impossible. A peu près tous les appareils de l'économie peuvent être intéressés et force est de nous contenter d'une étude analytique, appareil par appareil, des manifestations cliniques dues au sérum.

De toutes ces manifestations, celles d'ordre dermatologique sont de beaucoup les plus fréquentes, ou tout au moins celles qui sont les plus apparentes et les mieux connues. Elles consistent en exanthèmes plus ou moins généralisés et présentant les mêmes caractères que les exanthèmes locaux que nous avons déjà décrits. Comme dans les réactions de moyenne intensité, on observe l'urticaire, l'érythème simple, et l'érythème polymorphe. Seul l'erythème gauffre reste toujours un accident d'ordre local et ne se généralise pas.

L'érythème polymorphe généralisé (marginé aberrant de Marfan) est rare. Nous ne l'avons nettement observé que deux fois, et il n'était que partiellement généralisé, une partie du corps au moins restant indemne. Son aspect était celui que nous avons décrit plus haut, à propos des réactions de moyenne intensité, et sa durée fut de 2 à 3 jours.

L'érythème simple est également peu fréquent. Comme le précédent, il n'est jamais entièrement généralisé. Les cuisses et les fesses sont sa région d'élection. Il a même aspect et même évolution que l'érythème simple localisé.

Les éruptions urticariennes généralisées sont beaucoup plus fréquentes. Elles sont typiques comme aspect : élevures papuliformes, d'abord aplaties et rouges, puis blanches et saillantes (voir plus haut). Ces éléments peuvent confluer et constituer des dessins irréguliers, c'est l'urticaire figurée. Ils sont le siège de vives démangeaisons, de sensations de cuisson et de tension des téguments qui incommodent considérablement les mala-

des. Le grattage augmente encore les lésions et favorise l'apparition de nouveaux éléments ortiés.

La répartition de l'exanthème n'obéit à aucune règle ; toutes les parties du corps peuvent être prises soit simultanément, soit successivement ; ou bien l'urticaire peut se localiser à une région seulement du corps, les deux membres inférieurs par exemple. Il nous a semblé qu'un point d'élection favori de l'urticaire est le cou et plus précisément la nuque qui subit les frottements du col de la chemise.

L'aspect de l'urticaire sérique est éminemment variable d'un moment à l'autre, disparaissant subitement pour réapparaître de même, sans que bien souvent ces brusques changements aient une cause appréciable. C'est une éruption qui évolue par poussées.

La durée de l'urticaire généralisée est très variable ; on observe des urticaires qui sont si éphémères que le médecin ne les voit pas ; il en est d'autres au contraire qui persistent très longtemps, huit jours et même davantage. En général, l'exanthème urticarien généralisé disparaît au bout de 24 ou 48 heures. Souvent il est disparu sur toute la surface du corps qu'il persiste encore au niveau de la région d'injection, là où la réaction générale s'est amorcée.

Les démangeaisons et toutes les réactions désagréables ressenties par le malade s'atténuent en même temps que l'éruption.

Il faut rapprocher des éruptions urticariennes les œdèmes que l'on observe au niveau de certaines régions où le tissu cellulaire sous-cutané est lâche : paupières, prépuce. La face peut être gonflée absolument comme dans une néphrite hydropigène. Ces gonflements œdémateux coïncident toujours avec une urticaire généralisée et font pour ainsi dire partie intégrante de la maladie dermatologique.

De même les enanthèmes ne sont qu'une extension aux muqueuses de la réaction urticarienne. Les muqueuses buccale, pharyngienne et laryngienne sont gonflées et rouges, les lèvres turgescentes. L'œdème de la région glottique entraîne souvent des troubles respiratoires. La gêne de la respiration devient extrême, le visage se cyanose, et devant le tragique de ces accidents, on serait tenté de pratiquer un tubage ou une trachéotomie. Nous n'avons cependant jamais été obligé de recourir à cette thérapeutique extrême chez les soldats que nous avons soignés, l'œdème laryngé étant toujours de courte durée, et le sujet en pleine force physique, capable de lutter contre l'obstruction glottique. Nous n'avons pas davantage entendu dire que pareille thérapeutique eût été employée par d'autres. Les cas de tubage pour accidents sériques rapportés dans la littérature médicale ne concernent que des enfants soumis à la sérothérapie antidiphtérique.

On a décrit des enanthèmes atteignant les bronches. Nous n'en avons pas observé d'une façon nette.

Il nous a semblé délicat d'attribuer d'une façon sûre à un enanthème sérique des voies digestives, les vomissements alimentaires ou bilieux ainsi que certaines diarrhées passagères qui surviennent assez souvent en même temps que des éruptions cutanées intenses.

Enfin, toujours dans le cadre de la dermatologie, certains auteurs ont décrit des éruptions purpuriques, miliaires, scarlatiniformes. Nous n'avons pas eu l'occasion d'en voir. Pour ce qui est des éruptions morbilliformes, décrites par tous les auteurs ou à peu près, nous n'en avons observé qu'une seule fois chez des primo-injectés, en dehors de toute rougeole (Observation VIII).

Pour importantes que soient les réactions dermatologiques dans les accidents généralisés dus au sérum, elles

sont loin d'être les seules. On observe aussi avec une grande fréquence des tuméfactions ganglionnaires, des arthralgies, des myalgies, et même des réactions d'hyperthermie et des atteintes sérieuses de l'état général.

Les tuméfactions ganglionnaires sont particulièrement fréquentes. Elles débutent toujours par les ganglions qui correspondent à la zone d'injection. Leur date d'apparition est variable, allant du deuxième au neuvième jour. Cette apparition coïncide souvent avec l'éclosion d'accidents cutanés. Mais il arrive aussi très souvent que l'engorgement ganglionnaire se manifeste avant tout exanthème. Parfois même celui-ci fait entièrement défaut, et la réaction sérique généralisée est purement lymphatique.

Les ganglions éloignés se prennent successivement, deviennent gros et douloureux, sans périadénite. Il n'y a jamais de traînées rouges lymphangitiques sur le trajet des vaisseaux.

La rate, dans les cas que nous avons observés, n'est jamais devenue perceptible à la percussion.

Ces accidents ganglionnaires généralisés avec ou sans exanthèmes durent assez longtemps, une semaine en moyenne, quelquefois moins, souvent plus. Le retour à l'état normal se fait lentement, et parfois il se produit des recrudescences de l'adénopathie pour une cause ou pour une autre (la marche par exemple).

Il n'est pas sans intérêt de rappeler que certains auteurs ont voulu voir dans certaines manifestations lymphatiques généralisées d'origine sérique des réveils d'infection tuberculeuse latente ou éteinte.

Les manifestations articulaires dues au sérum antitétanique sont relativement rares. Ce sont de simples arthralgies sans épanchement intraarticulaire, sans gonflement des téguments. Elles sont très mobiles, la douleur passant très rapidement d'une jointure à l'autre

comme dans la maladie de Bouillaud. Toutes les articulations peuvent être intéressées.

Ces arthralgies coïncident généralement avec des manifestations cutanées, apparaissent et disparaissent avec elles. Mais elles peuvent aussi évoluer seules, ou bien persister alors que les accidents cutanés ont disparu.

Très voisines des arthralgies sont les myalgies qui peuvent intéresser tous les muscles de l'économie, mais se localisent généralement à un ou plusieurs groupes musculaires. Elles sont également fugaces et coïncident d'ordinaire avec des éruptions cutanées.

Les réactions sériques d'ordre articulaire ou musculaire sont parfois tellement vives qu'elles s'accompagnent de contractures musculaires. En particulier l'arthralgie temporo-maxillaire associée à la myalgie des muscles masticateurs peut déterminer l'apparition d'un véritable trismus susceptible de donner le change avec le tétanos (Observations IX, X et XI).

Tous les accidents sériques généralisés que nous venons de décrire peuvent évoluer sans fièvre et sans retentissement sur l'état général. Mais souvent, ils s'accompagnent d'élévation thermique et de symptômes tels que l'inappétence et l'amaigrissement.

La fièvre sérique chez les primo-injectés n'existe jamais isolément comme seule réaction sérique. Elle est toujours secondaire, semble-t-il, soit à une réaction cutanée locale, soit plus souvent aux accidents généralisés que nous venons de décrire.

Il s'agit ordinairement, surtout quand la réaction dermatologique est faible, d'une élévation de température de quelques dixièmes de degré qui reste temporaire et ne dure que le temps de l'exanthème.

Mais quand les accidents sériques sont généralisés, intenses, il n'est pas rare d'observer des élévations subites de la température à 38, 39 et même 40°. Le pouls

s'élève alors lui aussi, et bat aux environs de 100, exceptionnellement au-dessus de 110. Cette hyperthermie dure peu, un jour ou deux, et rapidement la température retombe à la normale. Parfois la fièvre se prolonge une semaine (Observation VII) et même davantage.

C'est dans ces cas — rares il est vrai — de fièvre prolongée que l'état général est le plus sérieusement atteint. Le malade a peu d'appétit. Il maigrit et s'anémie ; et il faut parfois plusieurs semaines pour que le malade recouvre la santé.

Exceptionnellement — nous ne l'avons jamais observé pour notre part — il peut y avoir en même temps que les accidents cutanés, de l'hypothermie avec faiblesse du pouls et état syncopal.

Il est par contre une constatation qu'il nous a été permis de faire plusieurs fois dans les cas d'accidents sériques sérieux. C'est l'influence mauvaise de ces accidents sur l'évolution des plaies. Une plaie bien en surface est rouge vif et bourgeonne activement ; surviennent des accidents sériques généralisés ; la plaie devient atone et le reste tant que la réaction persiste. Celle-ci disparaît ; aussitôt la plaie reprend le bel aspect qu'elle avait antérieurement. Le Dr Brisset, de Saint-Lô, a fait aussi maintes fois les mêmes constatations.

En plus de tous les accidents sériques que nous venons d'énumérer, certains auteurs ont signalé des néphrites avec albuminurie, avec oligurie, des atrophies musculaires graves (observation XIV) des phlébites des membres inférieurs (observation XII) et même des endopéricardites (observation XIII). Nous n'avons jamais eu l'occasion d'observer de pareilles complications chez nos primo-injectés, ni d'ailleurs chez nos réinjectés.

Nous venons de faire une description surtout analytique des différentes manifestations morbides dues à une

première injection sous-cutanée de sérum antitétanique Pasteur. Comment ces différents symptômes s'agencent-ils entre eux, dans quelles conditions se superposent-ils dans la réalité clinique de tous les jours ? C'est ce que nous allons tâcher d'exposer en reproduisant quelques observations, les unes personnelles, les autres empruntées à divers auteurs.

Observation IV.

L..., Edmond, du 1er Génie, âgé de 24 ans, entre à l'hôpital le 7 mars 1918 pour une plaie de la cuisse droite par éclat d'obus. Le même jour, on injecte 10 centimètres cubes de sérum antitétanique Pasteur sous la peau de la cuisse gauche de ce soldat qui antérieurement n'avait jamais reçu d'injection sérique d'aucune sorte.

Les jours suivant, on ne constate aucune réaction autre qu'une très légère douleur locale dans les heures qui ont suivi l'injection.

C'est seulement le 16 mars, c'est-à dire 9 jours après l'injection qu'apparaît dans l'après-midi une plaque d'urticaire à la face antérieure de la cuisse gauche, au niveau de la cicatrice de la piqûre. Le placard urticarien a la dimension d'une pièce de 5 francs et s'accompagne de vives démangeaisons. En outre apparaît au même moment une arthralgie assez marquée du genou droit (côté opposé à l'injection).

Le lendemain 17 mars, le placard urticarien a déjà disparu ainsi que les démangeaisons. Seule l'arthralgie du genou droit persiste aussi nette. Pas d'adénite inguinale ni d'un côté ni de l'autre. Pas d'élévation thermique. La blessure, légère d'ailleurs, de la cuisse droite ne paraît pas être la cause de l'arthralgie. Celle-ci disparaît le 18, pour ne plus se reproduire.

Jusqu'au 2 avril, jour de la sortie de notre blessé, on n'observe plus aucun accident d'ordre sérique.

Cette observation nous montre un cas où les réactions d'ordre général ont été réduites au minimum. C'est

à peine si on peut les qualifier du nom d' « accidents ». Il n'en est plus de même dans les observations suivantes où les réactions sans être vraiment inquiétantes ont pour le moins été ennuyeuses.

Observation V.

Rem... Jules, du 28e d'Infanterie, âgé de 20 ans, n'a jamais reçu d'injection sous-cutanée de sérum d'aucune nature.

S'étant blessé superficiellement avec du fil de fer barbelé au niveau de la région prérotulienne droite, on lui injecte le 9 décembre 1917, à son arrivée à l'hôpital, 10 centimètres cube de sérum antitétanique Pasteur sous la peau de l'abdomen, flanc gauche.

Le 10 décembre, il se produit la légère réaction douloureuse habituelle.

Dès le 11 décembre, 2 jours après l'injection sérique par conséquent, apparaît dans la région de la piqûre un petit placard gauffré à peine grand comme une paume de main. En même temps, le malade a des démangeaisons modérées. Mêmes symptômes le 12.

Le 13, tout disparaît, et on n'observe plus aucun symptôme morbide jusqu'au 16.

Le 16, le placard gauffré réapparaît au niveau de la piqûre dans les mêmes conditions que précédemment, et en s'accompagnant de démangeaisons. Pas plus que la première fois, cet exanthème local ne s'accompagne de signes généraux ni d'engorgement ganglionnaire.

Les mêmes symptômes restent ainsi localisés le 17, et le 18. Le 19, ils tendent même à disparaître. L'exanthème a pâli et les démangeaisons se sont atténuées.

C'est le 20 décembre, c'est-à-dire 11 jours après l'injection que les accidents sérieux se déclarent. Ils consistent d'abord en un érythème polymorphe généralisé. Dans la région abdominale, siège de la piqûre, c'est le fin piqueté du placard gauffré ; sur la verge c'est un érythème rouge vif uniforme ; sur le cou et au poignet droit, ce sont des éléments urtica-

nets ; sur la cuisse droite, l'exanthème avait un aspect rappelant celui que Marfan a décrit sous le nom d'érythème marginé aberrant. Sur tout le corps, le malade éprouve des démangeaisons, mais elles sont modérées sauf au niveau des éléments urticariens. Pas d'élévation thermique. Le malade est un peu abattu et fatigué.

Le 21 décembre, l'érythème est en voie de disparition ; et le 22 il n'existe plus d'exanthème qu'au point d'injection où le piqueté du début persiste sur l'étendue d'une petite paume de main. Une légère adénite inguinale gauche (côté de l'injection, côté opposé à la blessure) peut être constatée. Pas de réaction thermique, articulaire ou musculaire. Mais l'état général du malade est défectueux ; un peu d'amaigrissement, bien que l'appétit soit conservé.

Le 22 décembre et les jours suivants, l'exanthème local a tendance à disparaître ainsi que les démangeaisons. Mais l'état général ne donne toujours pas entière satisfaction. L'amaigrissement continue.

Le 26 décembre, exanthème, prurit et adénite sont disparus. L'état général reste toujours le même. L'examen des différents organes, du poumon en particulier ne révèle rien d'anormal. La plaie superficielle et largement étalée que le blessé présentait au genou et qui pansée à plat était presque cicatrisée, est devenue atone depuis le 20 décembre, jour des grands accidents cutanés, sans qu'il y ait rétention de pus dans la profondeur. Les tissus qui avoisinent la plaie sont très souples et indolores, comme dans toute plaie traitée par la méthode de Dakin. Sans aucun doute possible, c'est l'apparition des accidents sériques qui a entravé l'évolution normale vers la cicatrisation d'une plaie superficielle qui donnait toute satisfaction.

Le 7 janvier 1918, le malade est évacué de notre hôpital ; il n'a plus représenté d'accidents cutanés, ni ganglionnaires. A aucun moment, il n'a eu de fièvre. Mais son état général reste médiocre. Sa plaie est pour ainsi dire cicatrisée ; il ne reste plus à épidermiser qu'un point gros comme une lentille. Nous n'avons malheureusement pas pu peser notre malade. Mais il nous semble que depuis son entrée à l'hôpital et surtout depuis le 20 décembre, le malade a perdu plusieurs kilos.

Observation VI.

Mar... Armand, du 21e Régiment d'Infanterie territoriale, entre à l'hôpital pour des plaies contuses des orteils gauches.

Dès son entrée le 15 décembre 1917, il reçoit sous la peau de l'abdomen (fosse iliaque gauche) 10 centimètres cubes de sérum antitétanique Pasteur.

Le 16 et le 17, il présente la petite réaction locale habituelle, complètement disparue le 18.

Le 21 décembre, c'est-à-dire 6 jours après l'injection, le blessé sans présenter d'exanthème local au point d'injection se plaint de douleurs articulaires de l'épaule et du coude droits. En même temps est apparue un peu d'adénite inguinale gauche que l'état des plaies des orteils ne paraît pas légitimer. La température rectale qui la veille était de 37°2 le matin et 37°5 le soir passe le 21 à 37°5 le matin et 38°2 le soir.

Le 22, autour de la cicatrice de la piqûre apparaît un placard gauffré typique, grand comme la main, et s'accompagnant de démangeaisons légères. L'adénite inguinale gauche est encore plus nette que la veille et est douloureuse. Les arthralgies de l'épaule et du coude droits ont diminué d'intensité, mais le blessé se plaint maintenant de douleurs sourdes dans les muscles de la région lombaire et du mollet. La température rectale a encore augmenté, 38° le matin, 38°3 le soir. Les plaies du pied vont aussi bien que possible et ne sont certainement pas la cause de cette élévation thermique.

Le 23, le placard de piqueté qu'il était, devient d'un rouge vif uniforme et est le siège de démangeaisons plus vives ; il n'a pas augmenté de volume. Température du matin 37°8, du soir 37°9.

Dans la nuit du 23 au 24, apparition d'un érythème polymorphe, siégeant sur les deux fesses et s'accompagnant de démangeaisons. L'adénite inguinale gauche douloureuse a encore augmenté. L'état général est un peu atteint, bien que la température soit en régression : 37°5 le matin, 37°7 le soir.

Le 25, l'érythème et le prurit s'étendent sur les 2 cuisses.

Les douleurs articulaires et musculaires variables d'un jour à l'autre [illegible] Le 25 vers 21 heures l'érythème et les démangeaisons disparaissent.

Le 26, on observe encore un piqueté très pâle au niveau du point d'injection. L'adénite inguinale est en voie de régression. Encore quelques arthralgies. La température est redevenue normale.

Le 27, disparition complète de l'érythème et des arthralgies.

Le blessé sort le 29 décembre guéri de ses plaies du pied et de ses accidents sériques. Il ne persiste de ces derniers qu'une légère hypertrophie ganglionnaire dont le malade ne se plaint d'ailleurs pas. Il semble pourtant que le malade a un peu maigri pendant son séjour à l'hôpital.

Observation VII.

Gav... Victor, 1er Régiment d'Artillerie à pied, âgé de 32 ans, entre à l'hôpital pour une plaie infectée du pied droit par piqûre de clou. Le 15 décembre 1917, il a reçu à son corps une injection de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique Pasteur sous la peau de l'abdomen (côté gauche).

Jusqu'au 22 décembre, il n'a pas été incommodé par son injection ; la légère douleur à la pression des premiers jours était déjà à peu près disparue le 18.

C'est le 22 décembre, c'est-à-dire 7 jours après l'injection que sont apparues les premières manifestations morbides dues au sérum. Il s'agissait d'une légère adénite inguinale siégeant à gauche, c'est-à-dire du côté de l'injection. Les ganglions droits correspondant à la plaie du pied n'étaient le siège d'aucune inflammation. D'ailleurs cette plaie, débridée, avait bon aspect. En même temps qu'apparaissait l'adénite inguinale la température rectale s'élevait à 37°8 le matin et 38° le soir. Déjà la veille, il y avait eu un petit mouvement fébrile.

Le 23 décembre, l'adénite inguinale gauche est encore plus accentuée que la veille ; elle est douloureuse. Elle ne s'accompagne pas d'exanthème, ni de réaction inflammatoire au niveau de la piqûre. La température rectale s'est notablement

élevée 38°6 le matin, 38°8 le soir. Pendant la journée le malade a pris un purgatif.

Le 24 décembre, mêmes symptômes avec peut-être une aggravation de l'adénite qui a fait souffrir le malade la nuit. La température qui était tombée à 37°5 le matin est remontée le soir à 38°.

Le 25, le thermomètre marque 38°2 le matin, 38°4 le soir. L'état général s'altère ; l'appétit est médiocre. La plaie elle-même qui était en bonne voie de guérison et d'un rouge vif sous l'action du liquide de Dakin, prend un aspect atone qui persistera plusieurs jours.

Le 26, l'adénite paraît diminuer. Le thermomètre marque encore 38°4 matin et soir.

Dans les jours qui suivent, l'adénite régresse manifestement, tandis que la température revient peu à peu vers la normale. Le 27 : 37°8 matin et soir. Le 28 : 37°8 le matin, 37°6 le soir. Le 29, 37°6 le matin, 37°3 le soir. A partir du 29 décembre la température ne dépasse plus 37°5.

Le 1er janvier 1918, l'adénite inguinale gauche est presque disparue. Il n'y a plus de fièvre. La plaie du pied est presque cicatrisée. Cependant l'état général reste médiocre. Le malade se plaint de légers points de côté gauche. Toux modérée, sans expectoration. Quelques sibilances localisées à l'auscultation. Mais rien de bien net comme foyer bacillaire. Pas d'élévation de la température.

Le 9 janvier, l'adénite est complètement disparue. Mais apparition de légères douleurs au niveau de la cicatrice du point d'injection sur le flanc gauche. Toujours aucun exanthème. La plaie du pied est cicatrisée depuis plusieurs jours et le malade commence à se lever. Le soir, il existe un peu d'œdème non douloureux d'ailleurs, du dos du pied blessé. L'état général est peu satisfaisant.

Le 12 janvier, le malade est évacué sur la zone des étapes pour lui permettre d'obtenir une convalescence qu'on ne pouvait lui accorder dans notre formation. L'adénite inguinale gauche est complètement guérie. L'état général s'améliore un peu. L'appétit est redevenu bon. Les phénomènes pleuro-pulmonaires qui pendant une semaine ont incommodé le malade ont maintenant complètement disparu. Mais notre blessé se plaint toujours de légères douleurs au point d'in-

jection sur le flanc gauche, sans qu'on observe de symptômes objectifs. Il existe toujours un léger œdème local du pied droit à la fin de la journée.

Le malade n'a malheureusement pas été pesé pendant son séjour à l'hôpital.

Observation VIII.

Dan... Victor, du 7e Régiment d'Artillerie à pied âgé de 30 ans, entre à l'hôpital pour une plaie contuse du cuir chevelu qui est nettoyée, puis suturée. Le 6 avril 1918, on lui injecte sous la peau du flanc droit 10 centimètres cubes de sérum antitétanique Pasteur.

La légère réaction habituelle des premiers jours est déjà disparue quand le 10 avril, c'est-à-dire 4 jours après l'injection, on constate l'apparition de plusieurs ganglions gros et douloureux dans la région inguinale droite. Aucun exanthème.

Les symptômes restent sensiblement les mêmes avec peut-être une légère tendance à la régression jusqu'au 15 avril. Le 15 avril, 9 jours par conséquent après l'injection et 5 jours après l'éclosion de l'adénite, un placard gauffré, grand comme la main, fait son apparition au niveau du point d'injection ; il ne s'accompagne pas de démangeaisons. L'adénite inguinale paraît toujours en voie de régression.

Le 16, de gauffré qu'il était, le placard devient rouge vif ; il ne s'est pas étendu. Mais dans sa partie supérieure, le malade ressent quelques picotements, « comme des pointes d'aiguilles » ; pas de démangeaisons vraies. L'adénite inguinale s'est réveillée et est nettement plus douloureuse à la pression que la veille.

Le 17, à la visite du matin, le placard a déjà pâli. Plus de picotements. Même polyadénite douloureuse que la veille. A 20 heures, le malade remarque que la peau de ses deux jambes est couverte de boutons. Comme il n'en souffre pas et qu'il ne ressent aucune démangeaison, il ne s'en inquiète pas et passe une très bonne nuit.

Le 18, à la visite du matin, l'exanthème s'est étendu à la totalité des deux membres inférieurs. Il n'intéresse pas l'abdomen, et en particulier la région injectée est indemne. Il

est nettement morbilliforme et s'accompagne maintenant de démangeaisons, d'ailleurs modérées. L'adénite droite paraît diminuée d'intensité.

Le même jour, à 17 heures, à l'exanthème morbilliforme, des membres inférieurs, s'ajoute une éruption de même nature des deux avant-bras. La face est respectée. Il n'y a aucune inflammation des muqueuses. La température est à 37° comme la veille, le pouls normal. Il s'agit sans discussion possible d'accidents sériques et non de rougeole.

Le 19 à 9 heures, l'exanthème est déjà en voie d'effacement. A 17 heures, il est à peu près disparu aux deux avant-bras, et considérablement pâli aux membres inférieurs. Le prurit est moins vif que la veille. L'adénite inguinale droite est stationnaire avec tendance à la résolution. Pas de retentissement sur l'état général.

Le 20, les phénomènes cutanés sont disparus ; seule persiste une légère adénite inguinale droite qui ne gêne pas le malade et ne l'empêche pas de sortir guéri de l'hôpital.

Observation IX (1).

Ric... Joseph, du 58e Régiment d'Artillerie a la main prise sous un caisson le 1er octobre 1917. Le 3 octobre, il entre à l'hôpital présentant les symptômes suivants : Plaie superficielle du dos de la main gauche. Œdème, gonflement, pas de fièvre, pas de fracture (Radio). On injecte 10 centimètres cubes de sérum antitétanique Pasteur (date 17 février 1917). Le blessé interrogé déclare qu'il n'a jamais reçu antérieurement d'injection de sérum d'aucune sorte.

Le 14 octobre, le blessé va bien. Sa plaie est cicatrisée. Les mouvements de la main reviennent.

Le 15 octobre, c'est-à-dire 12 jours après l'injection sérique survient de la fièvre en même temps qu'une éruption ortiée généralisée et de l'œdème de la face. On met le malade au lait et on lui prescrit du chlorure de calcium.

Le 16 mêmes symptômes.

La nuit du 16 au 17 est agitée. Le 17 à la visite, on trouve le blessé couché en chien de fusil sur le côté gauche. Au

(1) Due à l'obligeance de M. le Dr Bichat, de Lunéville.

moindre attouchement la jambe se contracte en demi flexion sur la cuisse, et les orteils en flexion sur le pied. Il existe un léger trismus, de la dysphagie. Les réflexes rotuliens sont exagérés. Les contractures se retrouvent aux membres supérieurs, mais moins accentuées. Tous ces symptômes s'accompagnent d'une fièvre élevée à 39. Pouls aux environs de 110. On prescrit 10 grammes de chloral et on pratique 2 injections de 20 centimètres cubes de solution phéniquée à 2 0/0. On s'abstient de renouveler l'injection de sérum antitétanique.

Le 18, le malade est à peu près dans le même état. Le trismus est plus marqué. Toute la journée, le malade a des crises de contractures toniques analogues à celles de la veille. L'éruption ortiée est à peu près disparue. On continue le même traitement.

Le 19, amélioration marquée. La température tombe au dessous de 38°, et le pouls au-dessous de 90. Le trismus est moins accentué, la dysphagie à peu près disparue. Les contractures des membres persistent. Le traitement phénique et chloralé est continué. On s'abstient toujours de renouveler l'injection de sérum antitétanique.

Le 20 octobre, l'amélioration continue. Plus de fièvre, plus de crises toniques. Les membres supérieurs redeviennent souples.

Le 21, le blessé n'a presque plus de trismus. Le membre inférieur gauche est plus souple. On cesse l'acide phénique.

Le 23, il n'y a plus de phénomènes de contractures qu'au niveau du membre inférieur.

Le 25, tout est rentré dans l'ordre, et le malade est guéri.

Bien que les observations qui suivent ne concernent plus des soldats, nous avons cru cependant devoir les reproduire. Les deux premières (observations X et XI) sont très superposables à celle de M. Bichat que nous venons de rapporter. Quant aux trois autres, elles ont trait à des accidents rarissimes et impressionnants que, pour être aussi complet que possible, il ne nous était pas permis de passer sous silence.

Observation X (1).

C... âgé de 17 ans, entre le 3 décembre 1903 dans le service de M. le Professeur Juboulay, envoyé par son médecin, avec le diagnostic de tétanos.

Ce jeune homme n'a eu aucune maladie antérieure. Il y a quinze jours, à l'Ecole d'Agriculture où il est élevé, il laissa tomber une fourche sur son pied droit ; une dent de la fourche fit une petite plaie à la racine des orteils, entre le 4e et le 5e, qui fut lavée et pansée de suite. Le lendemain on lui fit une injection de 20 centimètres cubes de sérum antitétanique dans le flanc gauche. La piqûre reste douloureuse pendant 5 jours. Dès le 3e jour sont apparues sur les bras de petites taches rouges très rares. Le malade allait assez bien lorsqu'il y a quatre jours, il fut pris de malaise et de fièvre et obligé de s'aliter. En même temps, l'éruption envahissait tout le corps et des douleurs très vives l'empêchaient de faire le moindre mouvement. Ces douleurs ont débuté par la région temporo-maxillaire, le malade ne pouvait ouvrir la bouche, ce qui avait pu faire croire au tismus, début de tétanos.

A l'examen, à son entrée, on ne peut provoquer aucun mouvement, sans occasionner des douleurs et des cris. Toutes les articulations des membres supérieurs, sauf celles des doigts de la main droite, l'articulation temporo-maxillaire et toutes les articulations du membre inférieur sont douloureuses. Il n'y a pourtant pas de gonflement articulaire ni de rougeur, mais la température locale au niveau des jointures paraît augmentée.

D'autre part, sur tout le corps, on trouve disséminées de petites taches rouge vif, peu surélevées, plus ou moins irrégulières, formant, en certains endroits, un piqueté léger, confluentes en d'autres, surtout aux bras où l'on trouve des taches plus diffuses, rappelant parfois les éruptions rubéoliques ou scarlatiniformes, certains points même présentent un aspect circiné assez net.

Le facies du malade est vultueux, la langue saburrale. Les amygdales sont un peu rouges, mais non augmentées de vo-

(1) Pinatelle et Rivière, *Gazette des Hôpitaux*, du 3 mars 1904.

lume. Pas de constipation. Le malade a rendu quelques filets de sang ces derniers jours.

La piqûre n'est plus douloureuse, il existe, au niveau du point gauche où elle a été faite, les ganglions inguinaux et les ganglions axillaires sont gros et roulent sous le doigt comme des petites billes.

Température : 39 degrés le matin et 40 degrés le soir.

Pouls 108. Urines présentant des traces d'albumine.

Rien au cœur ni aux poumons.

Le traitement a consisté dans l'immobilisation du malade dans une gouttière de Bonnet, la mise au régime lacté et l'administration de salicylate de soude à la dose de 5 grammes.

La guérison a été très rapide : le lendemain soir la température était encore de 39° 5, mais tombait en 5 jours à la normale. En même temps l'injection disparaissait avec les douleurs et le 8 décembre, le malade pouvait se lever. Il est parti le 12 complètement guéri.

Observation XI (1).

Dans le courant de l'année 1909, Mme X..., 29 ans, bien portante, n'ayant jamais subi d'injection de sérum, reçoit 10 centimètres cubes de sérum antitétanique. Elle donnait alors des soins à son père atteint d'un tétanos mortel, comme complication d'une gangrène du pied par oblitération vasculaire. Elle faisait elle-même les pansements antiseptiques sous la direction d'un médecin de Rouen, très éclairé, et elle portait sur plusieurs doigts des excoriations superficielles insignifiantes en apparence.

Le 8e jour exactement après l'injection, elle ressent subitement dans l'aine droite un violent élancement douloureux (l'injection avait été faite à la cuisse gauche). Presque immédiatement, les douleurs se généralisent à tout le membre, surtout aux articulations, puis gagnent presque aussitôt la cuisse et la jambe gauche et successivement, dans la soirée et dans la nuit les membres supérieurs, toutes leurs articulations, le cou, la colonne cervicale, la tête, douleurs très

(1) Cauchois, de Rouen, Société de Chirurgie de Paris, séance du 5 juin 1912.

vives, paroxystiques, arrachant des cris à la malade, provoquant une tendance incessante à l'agitation, alors qu'elle était, en réalité, dans l'impossibilité de remuer ; sueurs, vomissements, élévation de température, jusqu'à 40 degrés dans l'aisselle. Puis, quelques intervalles de calme à peine marqués toutes les deux ou trois heures. Le troisième jour, éruption d'urticaire généralisée caractéristique.

En même temps, symptôme très pénible, une dysphagie avec contracture de la gorge, rendant très difficile l'alimentation, presque impossible pendant un moment.

Puis les crises allèrent en s'espaçant, mais la malade ne put commencer à quitter le lit qu'au bout de huit jours.

Pendant une année encore, elle conserva pour la plupart des mouvements, surtout pour se baisser, une gêne très pénible dans les hanches, les épaules, la colonne, le tronc en général. Elle est aujourd'hui complètement rétablie. Le sérum employé était du sérum vétérinaire (1) (le mari de la malade est vétérinaire). Particularité à signaler ; c'est l'intolérance que cette malade a toujours présentée pour les médicaments actifs, soit chimiques, soit alcaloïdes, la morphine, la stovaïne ; tous les cachets dits antimigraineux sont pour elle, paraît-il, de véritables poisons.

Observation XII (2).

Par suite de chute de bicyclette, M. Piérart se fit des plaies contuses aux deux mains et aux deux genoux ; au genou gauche, la plaie, profonde et anfractueuse, laissait voir le tendon rotulien.

Rentré chez lui, aussitôt, M. Piérart débarrassa ses plaies des souillures de terre, retira des graviers, et fit une désinfection minutieuse à la teinture d'iode ; puis il se fit une in-

(1) La seule différence qui existe entre le sérum antitétanique pour l'usage humain et le sérum antitétanique pour l'usage vétérinaire est que le premier renferme plus d'unités antitoxiques que le second. Tous les deux proviennent de chevaux immunisés contre la toxine tétanique.

(2) Prise par le Dr Piérart sur lui-même et rapportée à la Société de Chirurgie de Paris, par M. Robineau, séance du 24 avril 1912.

jection de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique (sous cutanée).

Les accidents commencent trente six heures après l'injection, par des nausées, une transpiration abondante et une tachycardie très pénible (plus de 120 pulsations). La température s'élève à 38°2. Bien que les plaies ne soient pas douloureuses, les pansements sont changés ; il n'y a aucune réaction inflammatoire. La place même de l'injection de sérum est indolente, sans aucune réaction.

Cet état persiste pendant sept jours : il y a des frissons, de la céphalée, de l'inappétence, l'insomnie est complète, la tachycardie toujours très pénible : les urines ne renferment pas d'albumine. Le 8e jour apparaît une plaque d'urticaire grande comme les deux mains, au point de l'injection, plaque qui persiste 48 heures. En même temps surviennent des douleurs rhumatoïdes généralisées, mais plus intenses aux membres inférieurs. Le 10e jour, les pansements sont renouvelés : les plaies sont cicatrisées sans avoir donné une goutte de pus. Enfin, le 15e jour, tous les symptômes s'atténuent pour disparaître peu à peu.

Tout étant rentré dans l'ordre, M. Piérart se disposait à se lever, quand il ressent, le 20e jour, une douleur vive à la cuisse gauche, sur le trajet de la saphène interne, et reconnaît une phlébite de cette veine. En peu de temps la phlébite prend une allure aiguë, s'accompagne de lymphangite avec adénopathie : puis une tuméfaction du volume d'une mandarine apparaît, la peau rougit et les douleurs deviennent lancinantes. Cette menace de suppuration cède en cinq ou six jours aux pansements humides ; mais la phlébite gagne l'autre cuisse, et les deux veines fémurales sont perceptibles au triangle de Scarpa, sous forme de cordons durs comme des crayons. Enfin, tout se calme, et M. Piérart peut se lever 5 semaines plus tard, ne gardant plus d'induration veineuse. Ce blessé avait eu une phlébite double des membres inférieurs, il y a 6 ou 7 ans, à la suite d'une fièvre typhoïde : il n'avait pas conservé de troubles circulatoires.

Observation XIII (1).

Il s'agit d'une femme bien portante, vigoureuse, n'ayant jamais fait aucune maladie.

Elle a seulement des migraines assez fréquemment. C'est la seule chose qu'on puisse noter dans ses antécédents.

1er novembre 1907. — A 6 heures du soir, revenant en voiture sur la route d'Alger à Blidah, la voiture, heurtée par un camion lourdement chargé, culbuta au bas d'un petit talus. Les voyageurs tombent dans une haie de cassie, plante à longues épines très dures, très aiguës. La blessée en a plusieurs dans les jambes ; elle les retire de suite. Arrivée à la maison, M. Ruotte examine ses jambes et s'aperçoit qu'elle porte plusieurs piqûres, et qu'une épine longue d'environ 4 centimètres est restée sous la peau, ne dépassant que très peu. Avec une pince, il la retire et fait un petit pansement à l'eau de Cologne.

Le lendemain 2 novembre, la blessée qui sait que le tétanos est assez fréquent dans la région, s'inquiète et réclame une injection de sérum antitétanique.

M. Ruotte la pratique vers 5 heures du soir, et injecte un demi-flacon, environ 5 centimètres cubes de sérum, reçu récemment.

Le lendemain 3 novembre, la malade se plaint de démangeaisons. M. Ruotte constate un début d'urticaire sur l'abdomen, autour de la piqûre. L'urticaire s'étend rapidement sur les cuisses, l'abdomen, les reins. Il paraît à la figure et dure toute la journée et toute la nuit du 4 novembre.

Le 5, au matin, il est appelé par cette dame, qui ne sait ce qu'elle a dans la gorge. Il arrive et constate une rougeur intense à la gorge, avec toux sèche, quinteuse. L'urticaire qui avait à peu près disparu de la peau avait envahi la muqueuse du pharynx. Dans la journée la rougeur s'atténue.

Dès le soir survenaient des douleurs dans les muscles, le quadriceps crural est très douloureux à la pression. L'exten-

(1) Recueillie par le Dr Ruotte et rapportée à la Société de Chirurgie de Paris, par M. Paul Reynier, séance du 3 avril 1912.

sion des jambes est aussi très pénible, les muscles lombaires deviennent également très sensibles, puis ce sont les deux genoux qui se tuméfient un peu et sont douloureux. Ces phénomènes douloureux persistent sans fièvre plusieurs jours, et l'état général devient moins bon, l'appétit se perd.

Dès le début de l'urticaire, M. Ruotte avait donné un purgatif salé et prescrit le régime lacté. La station debout ou assise est très pénible, et la malade dit que quand elle est debout, la tête lui tourne. Il lui semble qu'elle va se trouver mal.

Le 10 novembre, au soir, vers 7 heures, au moment de se mettre à table, elle a une syncope. On est obligé de la porter sur son lit.

Elle se remet assez vite, mais vers 1 heure du matin elle appelle M. Ruotte, réveillée brusquement par un sifflement extraordinaire dans les oreilles. M. Ruotte l'ausculte immédiatement, et perçoit dans la poitrine le souffle le plus étendu et le plus formidable qu'il ait jamais entendu. Le souffle est continu avec un renforcement correspondant probablement à la systole, s'étend sur toute l'étendue du thorax, dans l'aisselle, au cou. L'auscultation de la région temporale le fait entendre de même des deux côtés. Le pouls est petit, fréquent ; il n'y a pas de température. Faut-il penser à une endocardite avec rupture de valvules ?

Ou bien s'il n'y a pas de fièvre, à une péricardite ? Une zone de submatité assez étendue l'incline à penser à ce dernier diagnostic, auquel se rattachent deux confrères.

A dater de ce moment, le sommeil est absolument impossible, sauf le matin au petit jour.

On maintient le régime lacté, et M. Ruotte fait un peu de révulsion précordiale.

Le souffle et le bruit dans les oreilles persistent sans modification pendant une quinzaine de jours environ.

Puis les bruits auriculaires deviennent intermittents, laissant quelques moments de repos.

A l'auscultation, le souffle est aussi intense dans la région précordiale, mais il n'est plus continu.

Dans les premiers jours de janvier 1908, la malade commence à sortir. Elle est essoufflée à la moindre petite montée, et les bruits reviennent aussitôt dans les oreilles.

En février, elle va à Alger prendre l'avis d'un médecin des amis de M. Ruotte, qui pense, lui, à une endocardite avec lésion mitrale, évoluant vers l'insuffisance et le rétrécissement, diagnostic que M. Ruotte n'accepte guère à cause des caractères du pouls.

Au mois de juillet 1908, la malade vient en France. Un autre confrère la voit et confirme le diagnostic de péricardite, n'ayant laissé qu'un frottement à la base, au point où la séreuse se réfléchit du feuillet pariétal sur le cœur.

Rentrée définitivement en France en novembre 1908, ce dernier médecin a l'occasion de l'ausculter fréquemment et constate que le frottement disparaît peu à peu.

Au bout d'un an, tout avait complètement disparu, et, à l'heure actuelle, il n'y a plus rien au cœur ; la respiration est redevenue aussi facile qu'avant. La marche en montagne ou la montée des escaliers ne cause plus la moindre dyspnée.

Observation XIV (1).

Le Dr W..., de Deville-les-Rouen, 45 ans, grand, vigoureux, n'a jamais eu antérieurement d'injection de sérum. Bonne santé habituelle.

25 septembre 1910. — En examinant le moteur de son auto, plaie par écrasement sur l'articulation phalango-phalanginienne du médius gauche, souillée d'huile et de poussière, intéressant la gaine tendineuse ; désinfection immédiate à la teinture d'iode dédoublée ; pansement aseptique soigneux, pas de suppuration, guerison complète en 12 jours, avec 4 pansements.

Mais, par crainte du tétanos, le lendemain de la blessure, une injection de sérum antitétanique de 20 centimètres cubes est faite à la cuisse droite ; douleur bientôt généralisée au membre supérieur droit, avec prurit intense. Dès la nuit suivante, légère élévation de température à 38°2 dans l'aisselle.

(1) Cauchois, de Rouen, Société de Chirurgie de Paris, séance du 5 juin 1912.

Le lendemain, douleurs dans l'épaule droite, qui s'aggravent bientôt dans la nuit, deviennent extrêmement pénibles dans tout le plexus brachial, principalement le long du radial, avec fourmillements et zones d'anesthésie au pouce et à l'index. Urines légèrement albumineuses. Durant 12 jours, les douleurs restent très vives. Enfin, se montre une impotence fonctionnelle à peu près absolue de tout le membre supérieur droit et une insomnie persistante.

La sédation ne fut obtenue qu'avec des séances de courants continus. On constate bientôt de l'atrophie musculaire du bras, du triceps et spécialement du muscle sous-épineux. Il a fallu 6 mois de traitement électrique, 2 saisons à Aix les Bains, pour en venir à bout et permettre que le bras recouvre à peu près complètement son aptitude fonctionnelle, sauf qu'il persiste encore aujourd'hui, c'est à-dire au bout de 18 mois, une diminution de la sensibilité tactile au pouce et à l'index, et une atrophie presque totale, et qui paraît bien devoir être définitive, du muscle sous-épineux à droite.

Bien que, à propos de ce malade, notre maître M. Savariaud ait émis l'hypothèse d'une névrite traumatique, nous croyons cependant avec l'auteur de cette observation et la plupart des membres de la Société de Chirurgie qu'il s'agissait bien d'accidents sériques.

Il n'en est plus tout à fait de même de l'observation que voici, recueillie par le Dr Rilhac et rapportée à la Société de Chirurgie de Paris par M. Riche (séance du 27 mars 1912).

Observation XV.

6 octobre 1910. — On conduit à une consultation une fillette de 8 ans environ, la jeune F. Cette enfant s'était piqué la main gauche avec une fourche américaine le jour précédent. Rien n'incitait la famille à me montrer la blessée, sinon le désir d'être rassurée. A l'inspection, on apercevait sur l'éminence thénar la trace d'entrée de la dent de la fourche, et c'était tout. Aucune réaction, ni locale, ni générale, pas de

suppuration, pas de gonflement, pas d'œdème ni de lymphangite ; pas de douleur spontanée ou provoquée, sauf en pressant au point même de la plaie. L'enfant était gaie, mangeait de bon appétit, dormait comme un loir.

Je prescrivis d'abord naturellement un pansement antiseptique à l'eau oxygénée ; et, tenant compte de ce que la fourche avait chance d'être souillée de terre ou de fumier, tenant compte aussi des idées admises généralement sur l'action simplement préventive du sérum antitétanique, je conseillai une injection de ce sérum.

La mère ne fit aucune objection, et je pratiquai aussitôt une injection sous-cutanée de 10 centimètres cubes, à la région abdominale, après avoir nettoyé la peau à l'alcool à 90 degrés et porté au rouge mon aiguille de platine, l'enfant étant allongée, immobilisée sur un canapé.

Il ne se produisit pas le plus minime incident et je rassurai la famille sur les suites de ce petit accident.

Le soir, entre 7 et 8 heures, on vint me chercher : l'enfant était très mal. D'autant plus inquiet, que les renseignements du messager étaient plus vagues, je partis vivement. Je trouvais l'enfant mourante. Quelques heures après son départ de mon cabinet, elle s'était plainte d'un malaise général, du mal de tête, puis avait été prise de diarrhée, ensuite de vomissements, et rapidement était tombée dans la torpeur. Tous ces symptômes s'étaient aggravés d'heure en heure.

A 9 heures du soir, en arrivant, je constatai un refroidissement très accentué de tout le corps (à la main), car je ne pris pas le temps de m'enquérir de la température par le thermomètre. La petite malade était insensible aux excitations modérées et ne réagissait qu'à un picotement assez vif ; les pupilles, indifférentes à la lumière, réagissaient en même temps.

Le ventre paraissait (je dis paraissait) un peu douloureux à la région de la piqûre. Il était souple, ni creux, ni ballonné. Les membres, inertes, n'avaient à aucun moment présenté de la contracture ; la respiration rappelait le Cheyne Stokes. le pouls était mou, petit, filant, incomptable.

Aussitôt je pratiquai une injection d'huile camphrée et une de caféine, je fis frictionner l'enfant avec des linges très

chauds. Je pratiquai ensuite une injection sous-cutanée de 50 centimètres cubes d'eau bouillie salée. Tout fut vain. La respiration diminua graduellement de fréquence ; à 10 heures, le drame était accompli.

Pour M. le professeur Delbet, cette observation est très obscure, et d'une interprétation difficile, et il n'y a pas lieu d'en tirer une conclusion quelconque.

Pour Lucas Championnère, quel que puisse être l'intérêt de cette mort mystérieuse, l'observation est inexistante. « Une enfant, dit-il, est morte dans des circonstances étranges, sans qu'aucun des détails utiles des antécédents du cas ou d'autopsie ait été donné. Il n'y a donc rien à en faire, au moins pour le moment. »

Pour troublante que soit l'observation du Dr Rilhac, il y a donc lieu de rester sur la réserve quant à son interprétation, et de ne pas trop vite attribuer au sérum cet unique cas de mort qui, à notre connaissance, soit rapporté dans la littérature médicale (nous parlons toujours de sujets primo-injectés).

Fréquence relative des diverses réactions.

La lecture des nombreuses observations de réactions intenses que nous venons de rapporter pourraient faire naître dans l'esprit la notion du danger des injections de sérum antitétanique. Les accidents sériques généralisés sont heureusement relativement rares.

Pour avoir une idée exacte de la fréquence des réactions fortes (généralisées), par rapport aux réactions de moyenne intensité (localisées) et aux réactions faibles ou nulles, nous avons recueilli sans parti pris pendant un temps donné, et à différentes époques, avec des lots de sérum différents, les observations de *tous* les soldats que nous avons injectés pour la première fois. Parmi ces observations nous n'avons retenu que

celles concernant des sujets ayant pu être observés quotidiennement et même 2 fois par jour pendant 2 semaines consécutives. Un délai d'observation minimum de 14 jours nous a paru en effet indispensable pour pouvoir affirmer à coup sûr qu'un sujet n'a pas eu d'accident sérique.

Sur un groupe de 16 primo-injectés avec des lots différents de sérum Pasteur, utilisé dans les délais normaux, nous avons observé :

Des réactions insignifiantes ou nulles dans 6 cas ;

Des réactions locales (réaction de moyenne intensité) dans 5 cas ;

Des réactions générales (réactions fortes) dans 5 cas.

Ce qui nous donne une proportion de 37,50 p. 100 de réactions négligeables ;

De 31,25 p. 100 de réactions locales ;

Et de 31,25 p. 100 de réactions générales.

On voit donc que les réactions vraiment dignes de retenir l'attention, celles auxquelles la plupart des auteurs réservent l'épithète d'accidents sériques, dépassent à peine le chiffre de 30 p. 100.

Ce chiffre pourra paraître encore élevé à beaucoup d'observateurs, surtout à ceux qui ont étudié les réactions sériques chez les enfants. La plupart des médecins d'enfants donnent pour la sérothérapie antidiphtérique un chiffre d'accidents voisin de 15 p. 100. Ce pourcentage, nous venons de le voir, est largement doublé chez les adultes à qui l'on injecte du sérum antitétanique pour la première fois.

Ce même chiffre de 30 p. 100 d'accidents généralisés, nous l'avons retrouvé plusieurs fois avec d'autres lots de sérum, dans d'autres hôpitaux, et en faisant porter l'observation sur des blessés de catégories différentes : grands blessés, moyens blessés, éclopés. La statistique que nous avons rapportée ne concerne à dessein que

des éclopés ou de très petits blessés de guerre ; nous avions alors un service de petits blessés et il nous a paru qu'il était plus facile d'éviter dans ces conditions les causes d'erreur qu'on peut avoir en examinant de grands blessés : fièvre, érythèmes infectieux, modifications humorales consécutives à des injections sous-cutanées ou intraveineuses de métaux colloïdaux, nécessité fréquente de renouveler les injections antitétaniques avant 14 jours de délai après la première injection, etc..

RÉACTIONS CONSÉCUTIVES AUX INJECTIONS SOUS-CUTANÉES DE SÉRUM ANTITÉTANIQUE PASTEUR CHEZ LES RÉINJECTÉS (SECUNDO OU PLURI-INJECTÉS)

Conditions générales d'observation.

Elles furent les mêmes que chez les primo-injectés : mêmes sérums, mêmes sujets, etc. Nous n'avons compris dans notre description que les sujets ayant reçu leur injection antérieure au moins 2 mois auparavant. Bien que la plupart des auteurs estiment avec Martin qu'un intervalle de 15 jours entre les injections soit suffisant pour qu'il y ait réinjection, nous n'avons, pour plus de certitude, retenu dans notre étude que les cas où l'intervalle entre les injections a été de deux mois au minimum. On connaît en effet des cas où le sérum de cheval d'une injection de sérum antitoxique a pu encore être trouvé présent dans le sang du sujet injecté 51 jours après l'injection (Henri Lemaire).

Description des réactions observées.

De même que chez les primo-injectés les réactions observées chez les secundo ou les pluri-injectés sont très variables d'un sujet à l'autre. Dans la gamme des réactions on observe tous les degrés et toutes les nuances, depuis la réaction insignifiante ou nulle jusqu'à la réaction violente qui impressionne le malade et inquiète son médecin.

Réactions faibles ou nulles.

Un exemple du peu de retentissement sur l'organisme d'une injection de sérum antitétanique nous est fourni par l'observation du soldat N. Alfred du 41e d'infanterie.

OBSERVATION XVI.

N... Alfred, âgé de 24 ans, est entré dans notre service le 5 décembre 1917 pour une brûlure infectée du pied gauche.

Il avait déjà reçu en septembre 1914, c'est-à-dire plus de 3 ans auparavant une piqûre de sérum antitétanique à l'occasion d'une blessure du bras gauche par balle. L'injection avait été pratiquée dans la région du flanc, probablement avec du sérum Pasteur, et aucune réaction ni locale ni générale ne s'était produite.

Plus tard, en août 1916, le soldat avait été soigné à Toul pour une rougeole et on lui avait fait alors plusieurs piqûres. Mais il ne semble pas qu'il se soit agi de sérum antitoxique d'origine chevaline ou humaine.

La seconde piqûre de sérum antitétanique a été pratiquée par nous-même le jour de l'entrée du blessé dans notre service, c'est-à-dire le 5 décembre 1917. Dix centimètres cubes de sérum Pasteur lui sont injectés sous la peau de l'abdomen.

On constate le lendemain et le surlendemain une légère douleur à la pression sans érythème et sans adénite.

Le 8, toute réaction est disparue, et tous les jours suivants, un examen attentif et bi-quotidien ne nous permet pas d'observer quoi que ce soit.

Le blessé sort guéri de notre service le 29 décembre c'est-à-dire 24 jours après sans avoir présenté d'autre accident que la légère réaction du début.

Le soldat N... était un secondo-injecté. Voici maintenant l'observation d'un pluriinjecté.

Observation XVII.

H... Jean, du 99e d'Infanterie, âgé de 34 ans, a reçu du sérum antitétanique une première fois en octobre 1915 à la suite d'une blessure par éclat d'obus. Cette injection a été pratiquée à la cuisse droite et n'a amené aucune réaction appréciable.

La seconde injection, pratiquée à la cuisse gauche vers le 1er octobre 1917 à la suite d'une morsure de la fesse par un cheval s'est au contraire accompagnée pendant les 4 ou 5 jours qui ont suivi l'injection d'une vive réaction sur tout le membre inférieur gauche : urticaire, démangeaisons, adénite inguinale.

Le 10 décembre 1917, à l'occasion d'une nouvelle morsure par un cheval, nous pratiquons une injection de 10 centimètres cubes de sérum Pasteur sous la peau du flanc.

Cette 3e injection antitétanique détermine dans la nuit et dans la journée qui suivent une assez vive douleur locale, mais sans rougeur ni adénite.

Le 12 décembre, cette douleur est déjà très diminuée et le 13, elle est complètement disparue.

Jusqu'au 24 décembre, date de la sortie par guérison de notre malade, nous n'observons aucun accident.

Réactions localisées, ou réactions de moyenne intensité

Nous avons dit plus haut ce que nous entendons par ces vocables. Nous y reviendrons seulement pour dire que les réactions locales dues à une réinjection ne nous ont pas paru différentes de celles consécutives à une première injection. Nous avons observé chez les réinjectés les mêmes érythèmes simple, polymorphe, ortié et gauffré, les mêmes réactions ganglionnaires que chez les primo-injectés. Les seules différences que nous ayons pu constater dans l'évolution de ces réactions, c'est la précocité plus grande de leur apparition d'une

part leur plus grande lenteur à disparaître d'autre part.

Chez les primo-injectés la réaction sérique locale débute entre le cinquième et le neuvième jour. Chez les semi-lo ou pluri injectés, elle débute en moyenne du quatrième au sixième jour.

Chez les primo-injectés la réaction disparaît en général au bout de 2 ou 3 jours. Chez les réinjectés, elle dure habituellement un peu plus longtemps.

Par analogie avec ce qui se passe chez les animaux de laboratoire à qui on réinjecte du sérum de cheval sous la peau, on a décrit chez l'homme, sous le nom de phénomène d'Arthus, un syndrome caractérisé par de l'œdème dur et douloureux survenant au point de réinjection et donnant l'apparence d'un phlegmon ou plus exactement d'un hématome en voie de suppuration ».

Un tel syndrome doit être bien rare avec le sérum antitétanique Pasteur, car nous ne croyons l'avoir jamais observé d'une façon nette chez des sujets soumis à la réinjection au moins 2 mois après leur injection antérieure. Le cas le plus typique de phénomène d'Arthus que nous ayons observé a été chez un sujet réinjecté avec du sérum phéniqué américain moins de 2 mois après l'injection précédente (Observation XXVII).

Voici un exemple de réaction localisée chez un secundo-injecté :

Observation XVIII.

M. Jean-Marie, du 44e d'Infanterie, âgé de 21 ans, entre à l'hôpital le 3 avril 1918 pour une plaie infectée du pied gauche.

Le 9 septembre précédent, c'est-à-dire 8 mois auparavant, il a déjà reçu une injection de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique (probablement Pasteur) sous la peau de l'abdomen ; cette injection se serait accompagnée 4 ou 5 jours après d'une légère réaction locale.

Une nouvelle injection de 10 centimètres cubes Pasteur est pratiquée au niveau du flanc gauche le jour même de l'entrée de notre malade à l'hôpital. La légère réaction locale habituelle du début persiste le 4 avril, diminue le 5 et est disparue le 6.

C'est le 9 avril, c'est-à-dire 6 jours après l'injection qu'apparaît la véritable réaction sérique : Autour de la piqûre, quelques éléments urticariens s'accompagnant de prurit et d'une légère adénopathie inguinale gauche. Pas de réaction générale d'aucune sorte.

Le lendemain 10 avril, l'exanthème est déjà disparu. Mais l'adénopathie a augmenté ; il existe un ganglion inguinal assez volumineux et légèrement douloureux à la pression (le malade était cependant resté alité).

Le 11 et le 12, toujours pas d'exanthème. Mais le ganglion inguinal est toujours augmenté de volume ; il n'est pas douloureux à la pression.

Le 13, l'adénopathie disparaît à son tour. Et jusqu'au 18 avril, jour de la sortie par guérison de notre malade, l'examen le plus attentif ne permet pas d'observer le moindre incident.

Réactions généralisées ou réactions fortes.

Les réactions sériques généralisées des réinjectés, comme les réactions localisées que nous venons d'étudier, ont un aspect clinique tout à fait semblable à celui des réactions généralisées observées chez les primo-injectés. Là aussi, ce sont mêmes manifestations dermatologiques, mêmes réactions ganglionnaires, même retentissement sur l'état général, etc.

Il nous semble inutile d'analyser de nouveau la symptomatologie si complexe des accidents sériques généralisés. Quelques observations prises au hasard suffiront à montrer combien les accidents sériques des réinjectés ont de ressemblance avec ceux des primo-injectés.

Une chose cependant a paru les différencier, c'est le début plus précoce des accidents chez les réinjectés.

Chez les primo-injectés, les accidents débutent d'une façon très variable du deuxième au douzième jour.

Chez les réinjectés, ils débutent toujours dès les premiers jours, très souvent même le jour de la réinjection. Nous n'avons pas observé de réactions sériques généralisées débutant après le quatrième jour. Si bien que nous croyons pouvoir conclure que toute réaction sérique apparaissant chez un réinjecté plus de 4 jours après la réinjection restera toujours localisée et ne se généralisera pas.

Beaucoup d'auteurs, à propos des réactions sériques intenses survenant chez les réinjectés ont décrit un syndrome clinique particulier qu'ils ont appelé le « syndrome anaphylactique ». En pareil cas, le malade, aussitôt après la réinjection, présenterait réunis un certain nombre de symptômes tels que l'hypothermie, l'hypotension artérielle, la leucopénie, le tout s'accompagnant d'un état syncopal grave. Nous n'avons pas eu l'occasion d'observer chez nos réinjectés de pareils accidents immédiats de collapsus cardiaque.

Voici deux observations personnelles de malades réinjectés avec du sérum Pasteur et ayant fait des accidents sériques généralisés.

Observation XIX.

R... Jean, du 329e d'Infanterie, âgé de 38 ans, entre à l'hôpital pour une brûlure très infectée de la région dorsale.

En janvier 1915, il a été blessé par un éclat d'obus et a reçu sous la peau du flanc du sérum antitétanique qui n'a déterminé au dire du blessé, aucune réaction.

En juillet 1916, nouvelle blessure, nouvelle injection, à la cuisse cette fois, et toujours sans réaction.

Le 2 novembre 1917, à l'entrée à l'hôpital de notre malade, nous lui injectons de nouveau 10 centimètres cubes de sérum Pasteur au niveau du flanc. L'injection est pratiquée à 8 heures du matin.

Vers 10 heures 1/2, c'est-à-dire 2 heures et demie après l'injection, apparition de vives démangeaisons et d'une urticaire généralisée d'un développement si rapide qu'il est impossible au malade de dire par quelle région du corps l'exanthème a débuté. On saupoudre le corps du brûlé de poudre de talc et on prescrit une potion de chlorure de calcium.

A 15 heures l'urticaire a presque disparu.

A 17 heures, il réapparaissait assez intense pour disparaître à nouveau vers 23 heures, cette fois d'une façon complète.

Le 3 novembre et les jours suivants, il n'est plus observé de symptômes pathologiques, et le malade croit les accidents définitivement disparus.

Mais dans la nuit du 6 au 7 novembre, sans cause apparente, le malade est réveillé par une vive sensation de brûlure au cou. Il a des démangeaisons violentes, s'observe et remarque qu'il est de nouveau couvert d'éléments urticariens. Cette éruption dure toute la seconde partie de la nuit et à 9 heures le lendemain, au moment de la visite, il existe encore quelques placards au-dessus des deux genoux.

Le même jour à 11 heures, le malade, mis à une diète absolue, fait de nouveau une poussée d'urticaire généralisée avec gonflement des mains et de la face. Ce n'est que vers 21 heures 1/2 que le malade voit disparaître son exanthème et ses démangeaisons et peut commencer à se reposer.

Le 9 novembre, l'éruption urticarienne ne se reproduit plus. Et jusqu'au 28 novembre, jour de la sortie par guérison de notre malade, il n'est plus observé de réaction sérique.

Observation XX.

F..., Marcel, du 279e d'Infanterie, âgé de 35 ans, entre à l'hôpital pour une plaie infectée du pied, accompagnant une fracture de la première phalange du gros orteil (chute d'un madrier sur le pied).

Ce blessé a reçu une première injection de sérum antitétanique le 26 juin 1915 qui, au dire du malade, aurait déterminé 2 jours après l'apparition d'une urticaire généralisée ayant persisté 48 heures.

Le 27 septembre 1915, nouvelle injection antitétanique. Cette fois, simple réaction locale.

Le 29 juillet 1916, troisième injection. Quelques heures après, apparition d'une éruption urticarienne généralisée comme à la première piqûre ; œdème de la verge ; le malade a dû être sondé ; il aurait eu de l'anurie pendant 2 jours.

Lors de l'arrivée de notre malade à l'hôpital, le 27 octobre 1917, on injecte de nouveau 10 centimètres cubes de sérum antitétanique Pasteur sous la peau de l'abdomen. Cette injection, la quatrième, est pratiquée vers 13 heures 1/2.

5 heures après, une éruption urticarienne apparaît au niveau de la piqûre et ne tarde pas à se généraliser d'abord à toute la région abdominale, puis aux cuisses, aux bras, et enfin aux organes génitaux. Œdème de la verge. Pas d'anurie.

Le malade passe une mauvaise nuit.

Le lendemain 28 octobre, l'urticaire est toujours généralisée. La face est œdématiée. Vers 14 heures, crises laryngées, aphonie, œdème de la glotte, très grande gêne de la respiration. Les accidents sont impressionnants et même alarmants pendant quelques minutes. Au bout d'une demi-heure, avant l'application de toute thérapeutique, régression spontanée de l'œdème laryngé, puis de l'éruption cutanée.

Le 29 octobre, l'urticaire est presque disparue ; il subsiste seulement un peu de bouffissure de la face. La température qui la veille s'était élevée à 38° est redevenue normale. Le pouls n'a jamais cessé d'être bon. Les urines examinées pendant et après la crise ne contiennent ni albumine, ni sucre.

Le 30 octobre, tout est rentré dans l'ordre. A peine un peu de sensibilité à la pression au niveau de la piqûre.

Le malade est évacué sur l'arrière le 16 novembre suivant sans avoir présenté de nouveaux accidents.

A ces deux observations personnelles d'accidents généralisés survenus chez des réinjectés, nous croyons intéressant de joindre l'observation suivante, qui par beaucoup de points rappelle celle du Dr Cauchoix de Boicu, que nous avons relatée plus haut (observation XIV) et qui dans un autre ordre d'idées fait songer à

un syndrome anaphylactique tardif, (si tant est que ces deux derniers mots puissent être associés).

Obervation XXI (1).

Le malade est un homme âgé de 30 ans, robuste, n'ayant jamais eu antérieurement de maladie grave, même pendant son enfance, à l'exception toutefois d'une attaque de polyarthrite rhumatismale rapidement améliorée par le salicylate de soude, et d'une légère congestion pulmonaire à la région supérieure du poumon droit avec pleurésie sèche du sommet (vraisemblablement d'origine tuberculeuse), à l'âge de 20 ans. S'étant blessé à la main gauche dans des conditions qui permettaient de redouter l'infection tétanique, il reçut à l'Institut Pasteur 10 centimtères cubes de sérum antitétanique sous la peau du ventre.

Cette injection fut parfaitement bien tolérée, il n'y eut aucune réaction locale ni générale du fait de l'injection de sérum.

Cependant, la plaie de la main s'était compliquée d'un phlegmon gazeux suraigu du membre supérieur qui nécessita une intervention chirurgicale et, de plus, depuis cette époque, ce sujet commença à souffrir d'une dyspepsie gastro-intestinale persistante avec intolérance manifeste pour la viande, les œufs, le lait, de même que pour certains légumes très riches en albumine (légumineuses).

Quatre ans plus tard, à la suite d'une chute de bicyclette dans la rue, il se fit à la main droite une plaie souillée de boue. On lui fit alors une nouvelle injection de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique sous la peau de l'abdomen.

La plaie de la main guérit très rapidement. Mais, contrairement à ce qui s'était passé à l'occasion de la première piqûre et presque aussitôt après celle-ci, un volumineux placard d'œdème rouge, chaud, peu douloureux, mais très prurigineux, ayant à la fois l'aspect d'une manifestation urticarienne et d'un œdème phlegmoneux avec léger engorgement

(1) Clovis Vincent et Charles Richet fils, *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 29 décembre 1911.

des ganglions lymphatiques correspondants. Cependant ces manifestations locales s'effacèrent en 4 ou 5 jours, sans qu'il y ait eu retentissement sur l'état général du sujet.

Neuf jours après cette seconde injection, le malade, étant à son travail, fut brusquement pris, vers 2 h. 1/2 de l'après-midi, de démangeaisons intolérables avec production instantanée de placards d'urticaire disséminés sur toute la surface du corps et même à la face et sur le cuir chevelu ; il est à remarquer que ce sujet n'avait jamais encore présenté d'urticaire.

Au bout d'un quart d'heure environ, il fut pris d'un malaise avec état de faiblesse musculaire, angoisse, nausées, qui s'accentuèrent rapidement. Il tomba en syncope. Les téguments étaient d'une pâleur extrême, l'urticaire avait disparu, le visage était couvert d'une sueur froide, le pouls était imperceptible.

Au bout de quelques minutes cependant, il revint à lui et reprit ses forces assez rapidement ; l'urticaire n'était pas reparu.

Mais, une heure après, il se produisit brusquement une nouvelle poussée d'urticaire qui disparut de nouveau au bout de quelques instants, pendant que se reproduisaient les malaises, les nausées et le collapsus cardiaque, toutefois cependant moins graves que la première fois.

Le second jour, les phénomènes cardiaques devinrent insignifiants, mais les poussées d'urticaire s'accompagnèrent de vomissements abondants et rapides, analogues aux vomissements dits « cérébraux », ainsi que de flux diarrhéique incoercible.

Pendant 24 heures, la sécrétion urinaire fut à peu près nulle.

Le troisième jour, on constate de l'albuminurie. En résumé l'état général paraissait très grave et la faiblesse générale du malade était progressive : pas d'arthralgie. Vers la fin du 3e jour, la situation s'améliora.

Le lendemain, tout danger semblait écarté, et à partir de ce moment, le rétablissement fut très rapide. Une semaine après, il put reprendre sa vie normale.

Mais quelques jours plus tard, il remarqua de lui-même une grande faiblesse dans certains mouvements du bras droit.

Je constatai alors que son omoplate droite se détachait de la paroi costale. L'examen clinique de la motricité scapulaire ainsi que l'examen électrique des nerfs et des muscles dû à la haute compétence de M. Huet, démontra l'existence d'une paralysie du grand dentelé, rapidement accompagné d'atrophie musculaire. Les différents muscles du groupe scapulaire supérieur paraissaient également atteints, quoique à un degré moins marqué. La recherche des réactions électriques montra l'existence d'une réaction de dégénérescence pour le grand dentelé.

Il s'agissait donc bien d'une paralysie consécutive à une névrite du grand dentelé, névrite qui nous paraît manifestement sous la dépendance des accidents sériques que le malade venait de présenter.

Fréquence relative des diverses réactions.

Pour apprécier en toute impartialité la fréquence relative des diverses réactions insignifiantes, moyennes et fortes, nous avons procédé chez les réinjectés de la même façon que chez les primo-injectés : observation minutieuse pendant un délai minimum de 14 jours, sérum employé dans les délais normaux, lots différents de sérum provenant selon toute vraisemblance de chevaux différents, etc.).

Sur un lot de 10 sujets réinjectés nous avons observé des réactions nulles ou insignifiantes dans 2 cas ;

Des réactions localisées (réactions de moyenne intensité) dans 6 cas ;

Des réactions généralisées (réactions fortes) dans 2 cas.

Soit une proportion de 20 p. 100 de réactions négligeables ;

De 60 p. 100 de réactions localisées ;

De 20 p. 100 de réactions généralisées.

Si, comme nous le pensons, il y a lieu de ne réserver l'épithète d'« accidents sériques » qu'aux réactions gé-

généralisées nous voyons donc que 80 p. 100 de nos réinjectés n'ont pas eu d'accidents vraiment dignes de ce nom.

Réinjections subintrantes.

Tout ce que nous venons de dire au sujet des réinjections de sérum antitétanique ne s'applique qu'à des sujets ayant reçu leur injection antérieure au moins 2 mois avant la nouvelle piqûre. Nous n'avons eu nullement en vue les sujets recevant à peu d'intervalle des injections successives.

Chez ces derniers malades, l'observation est beaucoup plus difficile. Les réactions de chaque injection chevauchent les unes sur les autres, et il est plus malaisé de se faire une opinion exacte.

Nous avons observé un très grand nombre de sujets ainsi injectés d'une façon subintrante. Il nous est apparu que ces sujets faisaient des réactions locales beaucoup plus vives et douloureuses, à ce point que les blessés redoutaient la piqûre et tâchaient de s'y soustraire. Enfin le pourcentage des réactions généralisées croît considérablement et les chiffres de 20 et de 30 p. 100 sont largement dépassés.

Ce que l'on observe le plus souvent, ce sont des élévations thermiques sérieuses (39 degrés et même plus) le jour de la piqûre, des placards érythémateux douloureux au point d'injection, des adénopathies douloureuses, voire même des altérations profondes de l'état général. Enfin, il semble que ces réactions sériques ne sont pas sans avoir une répercussion fâcheuse sur l'évolution des plaies : maintes fois nous avons vu des plaies en surface ayant très bel aspect devenir atone — et même le rester — après des réinjections, intempestives selon nous, de sérum antitétanique.

Il ne nous paraît pas opportun de rapporter ici les

nombreuses observations que nous possédons de sujets ainsi réinjectés d'une façon subintrante, à quelques jours et parfois même à quelques heures d'intervalle. L'interprétation des réactions sériques qui surviennent en pareil cas nous a semblé très délicate, et encore trop confuse dans notre esprit pour que nous en entreprenions ici l'étude.

Nous ne saurions cependant terminer nos remarques sur les réinjections subintrantes de sérum antitétanique sans rapporter ici et commenter l'observation si différemment interprétée de MM. Vennat et Micheleau (*Gazette des Hôpitaux*, 15 décembre 1908).

Observation XXII.

Dans les premiers jours de février 1908, le Dr Louis H.... (de Saint-Martin-de-Ré), en donnant ses soins à une femme tétanique (morte trois jours après), reçoit des gouttes de salive sur la figure, et en particulier au niveau d'une excoriation siégeant à l'extrémité du nez. Cette excoriation, large à peine comme une lentille, toute superficielle, épidermique, fut aussitôt lavée avec soin et désinfectée à l'acide phénique. Malgré l'exiguïté de cette érosion et la très problématique réalité du contage, le Dr H., hanté de la crainte de l'infection, se fait dès le lendemain une injection de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique. A noter que son attention, attirée sur les portes d'entrée possibles du contage, ne découvrit aucun autre point suspect. Huit jours après, ayant l'occasion d'opérer avec lui, l'un de nous put constater une forte éruption sérique à forme habituelle urticariée. C'est à ce moment qu'il nous conta l'histoire de son doute au sujet de la souillure contagionnante et de la piqûre qu'il s'était faite. L'érosion de son nez était à ce point insignifiante que les 3 médecins présents ne purent s'empêcher de trouver au moins exagérée la précaution du sérum préventif. Ceci se passait le vendredi. Le mercredi suivant, 19 février, le Dr H. ressent un malaise subit avec un peu de trismus, de la raideur de la nuque, des contractures des membres supérieurs, de la dyspnée

De suite la température monte à [illegible] le tétanos est déclaré.

Les 4 médecins appelés immédiatement instituent un traitement mixte énergique : chloral, acide phénique, sérum.

Pendant 3 jours, même état : crises de contractures très douloureuses, mais pouls meilleur, urines abondantes et sans albumine, température 38° à 38°5. Seule la dyspnée persistante (respiration autour de 30) fait tache. Le malade reprend connaissance entière toutes les 2 ou 3 heures, cause avec son entourage (un peu difficilement, à cause du trismus) ; il se rend compte de la gravité de son état et dicte ses dernières volontés. A certains moments, les contractures cessent. On prend de l'espoir, mais ce mieux ne doit être que passager.

Le dimanche, paralysie du sphincter anal à la suite d'une purgation ; légère cyanose des extrémités, dyspnée plus intense (vers 40). Le lundi matin, température 38°9 ; pouls 110; respiration 33. Traînées d'éruption urticariée très accentuée au niveau des flancs et des cuisses. Cette poussée éruptive s'atténue vers le soir ; mais la dyspnée augmente ; respiration 50 ; température 39°2, puis 39°8. Rares moments de connaissance complète ; gêne de la parole de plus en plus grande. Incontinence des sphincters. Le malade prend assez bien du lait et de l'eau de Vittel. Mauvaise nuit ; grande agitation.

Le mardi, aggravation marquée : respiration 60, puis 62, très superficielle. Sueurs profuses. Pouls 162 ; température 40°2. Urines fortement alcalines, pigmentées, toujours sans albumine. La cyanose des extrémités s'accentue. Au soir, une saignée abondante donne un sang noir très visqueux. Pour la dernière fois, vers 9 heures, le malade recouvre un peu de lucidité et reconnaît son entourage. Il essaie vainement de parler, puis retombe dans un demi-coma d'où il ne sortira plus. Nuit d'agonie. La température monte à 40 degrés ; le pouls est aux environs de 120, la respiration à 60. Trois crises horriblement douloureuses : le malade hurle à la mort. Le trismus se resserre encore ; paralysie du pharynx. Après la troisième crise, la respiration prend le type inverse à 40. La température monte de minute en minute :

40°6, 40°9, 41°6, 42°2. Puis la respiration se ralentit insensiblement jusqu'à la mort.

Ainsi, pour les auteurs de cette observation, la mort du Dr H. serait due au tétanos. Tel n'est pas l'avis de Vaillard pour qui il s'agirait non pas de tétanos, mais d'accidents sériques ayant simulé un véritable tétanos (*Gazette des Hôpitaux* des 19 janvier, 16 février et 8 mai 1909). Plus tard, Clovis Vincent, Charles Richet fils, Paul Thaon ont adopté la façon de voir de Vaillard qui semble bien être en effet la plus plausible. Ce sont les renjections successives de sérum en pleine période aiguë d'accidents sériques généralisés qui ont aggravé ces accidents et déterminé la mort.

Voici donc un cas de mort, vraisemblablement dû à des accidents sériques. A notre connaissance, il est le seul qui soit survenu chez un blessé à qui on fait des injections subintrantes de sérum antitétanique.

Il est même, croyons-nous, le seul cas de mort publié qui puisse être mis sur le compte de la sérothérapie antitétanique, de quelque façon que celle-ci ait été appliquée. Nous avons vu plus haut en effet qu'il y avait lieu d'être très circonspect au sujet de l'interprétation d'un autre cas de mort, celui qui a fait l'objet de l'observation XV.

ETUDE DES REACTIONS CONSECUTIVES AUX INJECTIONS SOUS-CUTANEES DE SERUM ANTITETANIQUE PHENIQUE AMERICAIN

Conditions générales d'observation.

Nous n'avons pratiqué qu'un très petit nombre d'injections avec du sérum phéniqué de source américaine, six en tout, dont deux chez des sujets n'ayant jamais reçu de sérum, et quatre chez des sujets ayant déjà été injectés antérieurement. Le sérum employé a été fourni par le Service de Santé de l'armée : marque Parke et Davis. Il a été employé — sauf semble-t-il pour l'observation XXVIII — dans les délais normaux d'utilisation, et les injections ont été faites, il n'est pas besoin de l'ajouter, d'une façon rigoureusement aseptique.

Voici rapportées les six observations que nous avons pu recueillir.

Primo-injectés

Observation XXVIII.

P... Jacques, du 22e d'Artillerie présente sur la jambe droite une plaie par coup de pied de cheval avec fracture partielle de la crête tibiale. Il n'a jamais reçu de sérum de cheval d'aucune espèce ni antidiphtérique, ni antitétanique. Il reçoit sa première injection de sérum à la cuisse gauche le 13 novembre 1917 : 10 centimètres cubes de sérum antitétanique américain, valable jusqu'au 21 décembre 1917.

Le jour même de la piqûre, la région injectée est un peu douloureuse ; elle n'est pas rouge.

Le 16 novembre, la région injectée est encore douloureuse et commence à devenir rosée.

Le 18, la rougeur devient plus vive. Toute la région avoisinant le lieu de l'injection affecte la forme d'un grand placard rouge un peu plus grand que la main. Ce placard à limites nettes n'est pas surélevé au-dessus de la peau saine. Il est à peine sensible à la pression. Il n'y a pas d'adénite inguinale. Le blessé ne se plaint que de démangeaisons assez vives au niveau de la zone érythémateuse.

Le 19 et le 20 novembre, le placard qui est toujours de même étendue tend à passer du rouge vif à une teinte plus estompée, légèrement lie de vin. La pression, à son niveau n'est pas douloureuse. Le blessé se plaint toujours de démangeaisons locales d'ailleurs supportables.

Le 21, jour de l'évacuation du blessé, l'érythème est presque disparu ainsi que les démangeaisons. A aucun moment le blessé n'a fait de température.

Observation XXIV.

L... Lazare, du 121e d'Artillerie lourde, entre pour une plaie par coup de pied de cheval siégeant sur le bras gauche.

Lui non plus n'a jamais reçu de sérum de cheval, sous quelque forme que ce soit.

Le 15 novembre 1917 à 18 heures, il reçoit à la cuisse droite 10 centimètres cubes de sérum américain.

Dès le 16 novembre, à la visiste du matin, on constate l'existence d'un placard grand comme la main, rosé, douloureux et un ganglion inguinal est sensible à la pression et légèrement augmenté de volume. Le 17 novembre, le placard a légèrement augmenté d'étendue et est toujours douloureux. Il est d'un rouge vif et n'est pas toujours surélevé.

A 4 heures, le placard devient nettement rouge, très douloureux et un ganglion inguinal est sensible à la pression et légèrement augmenté de volume.

Le 17 novembre, le placard a légèrement augmenté d'étendue et est toujours douloureux. Il est d'un rouge vif et n'est toujours pas surélevé.

Le 18, la rougeur est toujours aussi vive et le blessé a plutôt des sensations prurigineuses que douloureuses.

Le 19, les symptômes locaux sont disparus à l'exception d'une légère douleur à la pression au niveau du ganglion inguinal hypertrophié.

Le 21, lorsque le blessé est évacué, tous les accidents sériques sont disparus.

Pluri-injectés.

Observation XXV.

L..., René, du 119e d'Infanterie entre dans le service pour se faire enlever un éclat de balle dans la région du genou.

A l'inverse des 2 blessés précédents, L. a déjà été injecté 2 fois avant son entrée dans le service, une première fois au début de juillet 1917 pour pieds macérés, une seconde fois le 17 octobre 1917, le jour où il a reçu l'éclat de balle qu'il vient précisément se faire extraire dans notre service. Ces 2 piqûres n'ont donné lieu à aucune réaction appréciable ni locale ni générale.

La troisième piqûre que nous lui pratiquons nous-même le 12 novembre 1917, jour de l'extraction du projectile, est faite à la cuisse gauche.

Le lendemain et le surlendemain de la piqûre, on ne constate aucun phénomène particulier, à part une légère douleur de la région injectée.

C'est le 15 novembre, à 17 heures qu'apparaissent les premiers accidents, sous la forme d'élevures urticariennes autour de la piqûre ; démangeaisons concomitantes.

Encore visibles le 16 à 10 heures du matin, ces éléments urticariens ainsi que les sensations prurigineuses sont à peu près disparus complètement le 16 à 14 heures.

Vers 20 heures, toujours le 16, recrudescence des démangeaisons, complètement disparues le 17.

Nouvelle apparition des démangeaisons le 19 et le 20, sans qu'il y ait coexistence d'éléments urticariens.

Le 21, tout est disparu. Le malade ne présente plus que quelques lésions de grattage datant des jours précédents.

Observation XXVI.

B... Ferdinand, du 68e d'Artillerie, qui entre à l'hôpital pour des plaies superficielles de la face et du membre supérieur, consécutives à une chute sur le sol, a également été

injecté antérieurement pour une blessure par éclat d'obus reçue le 9 novembre 1916.

Le 5 novembre 1917, on lui a injecté sous la peau de l'abdomen 10 centimètres cubes de sérum américain. L'injection est d'abord bien supportée : légère douleur locale moins forte qu'à la première injection de 1916. Cette douleur est déjà complètement disparue le 9 novembre.

C'est le 11 à 8 heures du soir que sont apparus les accidents sous forme d'une urticaire localisée autour du point d'injection, urticaire disparue le 12, mais s'accompagnant d'adénite douloureuse au pli inguinal droit (côté de l'injection).

Cette adénite encore très sensible le 13 et le 14 s'atténue le 15 novembre, jour où le malade est évacué sans avoir présenté de nouvelle réaction urticarienne.

Observation XXVII.

F..., Henri, du 119e d'Infanterie, entre à l'hôpital pour une lymphangite de tout le membre inférieur gauche, consécutive à des ulcérations du pied.

Il a déjà reçu des injections de sérum antitétanique au cours de la guerre : une première le 19 septembre 1915 qui ne s'est accompagnée d'aucune réaction : une seconde le 18 décembre 1916 qui a donné naissance, 4 ou 5 jours après à une urticaire généralisée ayant duré 3 jours : une troisième pratiquée le 19 septembre 1917 qui n'a déterminé aucune réaction sérieuse.

L'injection que nous lui avons faite avec du sérum américain le 16 novembre 1917 est donc la quatrième. Nous l'avons pratiquée nous-même à la cuisse droite, dans de rigoureuses conditions d'asepsie.

Le soir même de l'injection, le blessé se plaint de douleurs vives dans toute la région injectée, tandis que toute cette région est gonflée et œdématiée.

Le lendemain 17 novembre, à 9 heures, le gonflement a encore augmenté. Toute la face externe de la cuisse droite est rouge et douloureuse. Les ganglions inguinaux du même côté sont augmentés de volume et sensibles à la pression.

Le 18 novembre, malgré des pansements humides, les

phénomènes inflammatoires ont pris de telles proportions que toute la région du cou est œdématiée et qu'il serait tenté de croire à des accidents septiques et de pratiquer un large débridement de la face externe de la cuisse. La température est à 38° et ne paraît dûe qu'à la réaction sérique.

Le 19, diminution des phénomènes inflammatoires.

Le 20, le gonflement, la rougeur et la douleur se localisent dans une faible zone autour du lieu d'injection. L'adénite inguinale seule existe encore aussi marquée que le 17.

Les jours suivants, tout rentre dans l'ordre. Le 23 la rougeur locale disparaît. Le 26, il ne reste qu'un peu d'empâtement de la région injectée et de gêne dans les mouvements de la cuisse. L'adénite inguinale est presque disparue.

Le 29, tous les accidents observés sont complètement disparus.

En présence de la nature des accidents présentés par ce malade, nous nous sommes demandé si l'asepsie du sérum était parfaite. Mais des échantillons nombreux de sérum américain de différentes séries ont été ensemencés au laboratoire de l'Auto Chir 7, et les cultures ont toujours été négatives.

Observation XXVIII.

P... Emile, du 119e d'Infanterie, a déjà reçu une injection de sérum antidiphtérique Pasteur en 1912, sans qu'il soit survenu d'accidents sériques.

Pour une blessure septique de la main gauche, le médecin de son Corps lui a injecté le 5 novembre 1917 sous la peau de la région thoracique une dose de 10 centimètres cubes de sérum américain. Au dire du blessé, la date-limite d'emploi de ce sérum était août 1917.

Les premiers jours qui ont suivi l'injection, le blessé n'a rien remarqué de particulier à part une légère douleur au point d'injection.

Mais le 12 novembre, c'est-à-dire au 7e jour, vers 20 heures sont apparus des accidents intenses. Urticaire ayant débuté aux 2 épaules, et s'étant généralisée rapidement, si bien que vers minuit tout le corps est pris et que le malade ne peut plus dormir. Au lever du jour le 13, il éprouve même une certaine gêne pour respirer. Une heure après, il vomit

le quart de café qu'il vient de prendre. En présence de ces symptômes inquiétants, il se rend à la visiste de son corps et son médecin l'évacue aussitôt sur notre hôpital avec le diagnostic suivant : « En observation pour accidents sériques : érythème, pouls petit, tendance à la syncope, température 36°5.

A l'entrée dans notre service à 14 heures, le malade, qui est presque guéri de sa blessure, présente une urticaire généralisée, et du gonflement et de la rougeur de la main gauche (celle qui est blessée). Mais il se plaint surtout de ses deux pieds qui, en effet, sont gonflés et d'une couleur rouge vif, surtout marquée à la plante du pied, au niveau de la tête des métatarsiens.

La nuit du 13 au 14 est meilleure que celle de la veille.

Le 14, l'urticaire diminue dans la matinée pour disparaître complètement vers 15 heures. Il ne persiste qu'un léger gonflement des 2 pieds, surtout marqué au niveau du talon antérieur sous la tête du premier métatarsien. Sur le thorax, au niveau du point d'injection, absolument aucun symptôme.

Le 15 et le 16, le malade souffre encore un peu à la racine du gros orteil, des deux côtés, ce qui l'empêche de se lever. Ces derniers symptômes disparaissent eux-mêmes le 17, et le malade sort le 21 novembre de notre service sans avoir présenté de nouveaux accidents.

A noter que la température rectale de notre malade n'a jamais dépassé 37°5, et que ses urines ne contenaient ni albumine ni sucre. De plus, il n'a été observé à aucun moment de réaction ganglionnaire.

L'examen de ces six observations — les seules que nous possédions — nous montrent l'extrême fréquence des réactions sériques chez les soldats ayant été injectés avec du sérum phéniqué. Nos blessés ont tous eu des réactions appréciables qui les ont incommodés plus ou moins sérieusement.

Les deux primo injectés ont fait des réactions localisées, c'est-à-dire de moyenne intensité.

Sur les 4 réinjectés, 2 ont fait également des réac-

tions moyennes, et les 2 autres ont fait des réactions fortes, généralisées.

Il serait imprudent de tirer des conclusions de l'examen de six cas isolés. Mais il nous semble que l'emploi du sérum phéniqué est à déconseiller. C'est également l'avis de nombreux médecins avec lesquels nous nous sommes entretenu de cette question pendant la guerre. Aussi bien, déjà dans le temps de paix, il était admis par la plupart des auteurs que le sérum antidiphtérique phéniqué était plus toxique que le sérum non phéniqué et chauffé délivré par l'Institut Pasteur. Rien d'étonnant qu'avec le sérum antitétanique il en ait été de même.

RÉACTIONS CONSÉCUTIVES
A LA SÉROTHÉRAPIE INTRARACHIDIENNE
ET INTRAVEINEUSE

Les injections de sérum antitétanique par la voie intrarachidienne ou intraveineuse sont rarement pratiquées. Elles ne le sont guère que dans les cas de tétanos confirmé, et dans un but non plus prophylactique, mais curatif. L'extrême rareté des cas de tétanos depuis la généralisation des injections préventives fait que les réactions consécutives à de telles injections sont encore fort mal connues. Nous n'avons trouvé dans la littérature médicale qu'un très petit nombre d'observations concernant les réactions consécutives à cette sérothérapie un peu spéciale. Les nombreux auteurs qui ont utilisé la voie intrarachidienne ou intraveineuse se contentent en général d'attirer l'attention sur l'influence de leurs injections sur l'évolution du tétanos, et ils restent sobres de détails à l'endroit des réactions sériques.

Sérothérapie intrarachidienne.

Personnellement, nous n'avons eu qu'une seule fois l'occasion d'utiliser la voie intrarachidienne pour l'administration du sérum antitétanique. Voici cette observation.

OBSERVATION XXIX.

P... Charles, Brancardier au 55e Bataillon de Chasseurs à pied, est arrivé dans notre service avec une vaste plaie de la fesse droite, une plaie encore plus vaste de la face postérieure de la cuisse gauche, et une fracture ouverte de la

jambe gauche. Toutes ces plaies très anfractueuses et bourrées de débris vestimentaires sont traitées par l'excision large suivant la méthode classique et laissées largement béantes. Le grand nerf sciatique gauche est à nu au fond de la plaie de la cuisse sur une longueur de 5 à 6 centimètres. L'évolution de ces plaies s'est faite normalement sans apparition de gangrène gazeuse ; l'infection est toujours restée modérée, et à aucun moment, l'aspect des plaies n'a cessé d'être satisfaisant. Nous n'y reviendrons plus.

Au point de vue sérologique qui nous intéresse ici, nous notons que le blessé a déjà reçu le 24 décembre 1915 une première injection de sérum antitétanique sous la peau du flanc droit. Il en a alors ressenti de vives douleurs pendant quelques jours : mais il ne se souvient de rien autre.

Une deuxième injection a été pratiquée à la cuisse le 20 mai 1918. Le blessé a de nouveau ressenti de fortes douleurs au point d'injection, et ces douleurs locales n'ont fait que s'accroître lorsque quelques jours après, en arrivant dans un autre hôpital on lui fait une nouvelle injection. Si bien qu'en partant en permission 15 jours après, le blessé pouvait à peine marcher.

Quand le brancardier P. entra dans notre service le 28 août 1918, il en était donc à sa 4e piqûre, la précédente remontant à 3 mois. Cette 4e injection (de 10 centimètres cubes de sérum Pasteur) fut pratiquée sous la peau du flanc et ne détermina rien d'autre que la réaction locale insignifiante qu'on observe habituellement pendant les premiers jours.

Le 4 septembre, c'est-à-dire 7 jours après la blessure et l'injection antitétanique préventive, notre blessé présenta des contractures de tous les muscles pouvant faire songer à l'éclosion d'un tétanos. La nuque était un peu raide, et on constatait un léger trismus. Pas d'érythèmes ni d'arthralgies sériques. La température s'était élevée à 40°5.

Sans attendre le développement ultérieur de toute cette symptomatologie alarmante, nous pratiquons sur les conseils du Dr Brisset une injection intrarachidienne de 40 centimètres cubes de sérum antitétanique, provenant de l'Institut Pasteur et datant de moins d'une année. Après avoir retiré 30 centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien parfaitement clair, nous injectons très lentement ces 40 centi-

mètres cubes surtout les 10 premiers. Nous observons très attentivement notre blessé et pendant tout le temps de l'injection qui dure plus d'un quart d'heure, nous ne remarquons rien d'anormal dans l'attitude de notre patient ; celui-ci se plaint simplement d'une légère céphalée.

Une heure après cette injection intrarachidienne, une injection sous-cutanée abdominale de 20 centimètres cubes est encore pratiquée avec du sérum Pasteur.

Tandis que la sérothérapie intrarachidienne fut bien supportée et ne détermina rien d'autre que de la céphalée qui disparut d'ailleurs au bout de 48 heures, la sérothérapie sous-cutanée fit apparaître au point d'injection une grosse réaction et cela dès les premières heures. Toute la région avoisinant le point d'injection est gonflée, dure, douloureuse aussi-bien spontanément qu'à la pression. Elle n'est pas d'une coloration sensiblement différente des tissus environnants (phénomène d'Arthus ?).

Le 6 septembre, les contractures persistant toujours quoique moins prononcées, on pratique une deuxième injection intrarachidienne de sérum antitétanique Pasteur. Après avoir retiré 20 centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien, on injecte 20 centimètres cubes de sérum. Cette seconde injection intrarachidienne est mieux supportée encore que la première. Il n'est pas pratiqué de nouvelle injection sous-cutanée.

D'ailleurs, à partir de ce moment, l'état du malade s'améliore rapidement et les contractures cessent. Seule la réaction sérique locale au niveau de l'abdomen persiste intense et fait souffrir le malade. Et nous serions tenté de rapporter à cette inflammation de la région hypogastrique droite une rétention d'urine qui survient le 10 septembre et qui ne disparaît que le 20 en même temps que l'induration cesse d'être douloureuse.

Lorsque notre blessé fut évacué sur l'arrière, le 22 septembre 1918, l'induration abdominale était presque disparue. A aucun moment nous ne pûmes observer d'autre manifestation réactionnelle d'ordre sérique que cette induration abdominale persistante, rappelant le phénomène d'Arthus. En particulier, nous ne notâmes ni érythèmes ni arthralgies. Les contractures qui nous donnèrent l'alarme étaient-elles dûes

vraiment à un début de tétanos ou bien n'étaient-elles comme dans les observations plus haut rappelées qu'un accident sérique. Il est difficile de le dire.

Quoi qu'il en soit, cette observation nous paraît intéressante en ce qu'elle montre que, même chez des réinjectés, les injections intrarachidiennes de sérum antitétanique ne sont pas toujours dangereuses. Brisset qui, avec Pignol et Lemonnier, observa dans la région de Saint-Lô 36 cas de tétanos traités par la sérothérapie intrarachidienne massive, nous a même affirmé qu'aucun de ses blessés n'avait fait d'accident sérieux, bien que comme nous il n'eut pas eu recours à la méthode dite antianaphylactisante de Besredka.

Les médecins qui ont utilisé la voie rachidienne pour administrer le sérum antitétanique ne semblent pas avoir eu davantage d'accidents graves. Et nous croyons pouvoir dire qu'à condition d'opérer avec précaution cette méthode thérapeutique peut être employée sans crainte.

Sérothérapie intraveineuse.

Quant à la sérothérapie intraveineuse, nous n'en avons aucune expérience et nous n'avons jamais rencontré de confrères l'ayant utilisée. Aussi bien, cette voie d'introduction du sérum nous paraît-elle dangereuse. A en juger par les accidents qu'il nous a été permis de constater à la suite d'injections intraveineuses de sérum de Leclainche et Vallée, nous croyons devoir la déconseiller. D'ailleurs la toxine tétanique se fixant principalement sur les cellules nerveuses, il paraît illogique dans le cas de tétanos déclaré de préférer la voie intraveineuse à la voie intrarachidienne.

Pourtant certains médecins recommandent chaudement cette méthode, et en particulier le professeur J. Courmont, de Lyon, qui estime que « la voie intravei-

neuse ne peut pas être accusée plus qu'une autre de favoriser l'anaphylaxie sérique. » C'est à Courmont et à son élève Cordier que nous devons cependant cette observation d'accidents sérieux consécutifs à des injections intraveineuses de sérum antitétanique.

Observation XXX (Résumé).

Il s'agit d'un malade qui fit dans le service de Courmont deux séjours successifs à 5 ans de distance pour un tétanos céphalique récidivant.

Premier séjour.

Antoine B, âgé de 20 ans, s'est piqué à la plante du pied en arrosant pieds nus, dans les premiers jours d'avril 1905. Pas de sérothérapie.

Le 11 mai, c'est-à-dire plus d'un mois après, il ressent une fatigue extrême et reste au lit. Difficulté d'ouvrir la bouche. Le malade entre dans le service de Courmont le 15 mai 1905 et on pose le diagnostic de tétanos. Le même jour on pratique une injection sous-cutanée de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique.

17, 18, 19 mai. — Injection sous-cutanée et intraveineuse de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique.

19 mai au soir. — Il semble que le trismus ait un peu diminué, le malade parle plus facilement.

26 mai 1905. — En tout 6 injections de 8 à 10 centimètres cubes de sérum, la dernière le 21. Elles n'ont pas provoqué d'albuminurie, ni jusqu'à présent d'accident post-sérothérapique (fièvre, éruption, douleurs).

1er juillet. — Sort complètement guéri.

Deuxième séjour.

21 septembre 1910. — Le malade rentre dans le service avec du tétanos céphalique de Rose. Il s'est éraflé le nez sur le sol le 5 septembre précédent.

Le jour même de l'entrée, injection intraveineuse de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique.

22 septembre, 10 centimètres cubes.

23 septembre, 20 centimètres cubes.

24 septembre, 10 centimètres cubes.

25 septembre, 10 centimètres cubes.

27 septembre. — On a fait jusqu'à aujourd'hui 70 centimètres cubes de sérum. Le matin le malade présente à peu près sur tout le corps un œdème douloureux, inflammatoire, généralisé, constitué par des placards érythémateux avec une saillie papuleuse légère à contours très irréguliers s'effaçant incomplètement sous le doigt, occupant la face et le cou par petites taches ; le ventre, le thorax, et les cuisses par larges taches confluentes à reliefs plus marqués ; la verge et les bourses sont énormes.

Six heures après la piqûre, le malade a représenté des crises tétaniques violentes, et en outre une cyanose marquée de la face, du refroidissement des extrémités, une sensation de mort imminente, de grands frissons. La température s'élève brusquement à 39°5 et le malade claque des dents.

Cet état persiste toute la nuit. On constate au matin une algidité inquiétante avec du refroidissement du nez, des mains, malgré 39 degrés de température rectale. Le collapsus est imminent, le malade ne répond plus, son immobilité n'est rompue que par les convulsions tétaniques. Le cœur est rapide à 130, la respiration à 38, sans signes anormaux, les urines (100 gr.), sans albumine ni sucre : ce malade ne s'alimente, ni ne boit. La constipation est opiniâtre, malgré les lavements purgatifs. On cherche à lutter contre le collapsus par l'huile camphrée et on fait absorber au malade du chlorure de calcium et du sulfate de magnésie. Les accidents cutanés peu prurigineux durent 2 jours. Le collapsus persiste 36 heures. La chute de la température se fait au bout de la 40e heure. L'anurie (200 à 300 gr.) dure 48 heures et est suivie d'une diurèse de 2 litres.

En présence de ces accidents anaphylactiques, on a suspendu le traitement sérique définitivement, mais on laisse au malade 6 grammes de chloral.

15 octobre. — Le malade se lève, mange, se promène à petits pas, lit son journal. Il a encore des contractions tétaniques : du trismus (ouvrant faiblement la bouche, écartant les dents de 4 centimètres) : la paralysie faciale s'estompe de plus en plus. L'exagération du larmoiement persiste des deux côtés.

Il y a enfin une exagération considérable et généralisée des réflexes cutanés et tendineux.

Le 1er novembre, le malade sort guéri.

Les examens histologiques du sang ont été effectués, mais n'ont rien offert d'intéressant.

Nobécourt et Peyre, dans les *Archives de Médecine des Enfants* de novembre 1916, rapportent également le cas d'un enfant atteint de tétanos traité et guéri par la sérothérapie intraveineuse intensive. Bien que les auteurs se proclament partisans de cette méthode thérapeutique, un exposé des accidents qu'ils ont observés suffit à montrer qu'une telle méthode ne laisse pas d'être inquiétante.

« La sérothérapie intense et prolongée, écrivent Nobécourt et Peyre, expose à des accidents auxquels notre petit malade n'a pas échappé.

Urticaire, après 6 jours de traitement, avec fièvre, tachycardie, légère réaction méningée, consistant en une lymphocytose minime et une augmentation de l'albumine du liquide céphalo-rachidien. Elle a rapidement disparu ainsi que les autres symptômes.

Plus importants sont les troubles que l'enfant a présentés 9 jours après le début du traitement. A ce moment, il avait reçu 340 centimètres cubes de sérum dont 280 en injections intraveineuses (sérum américain). On lui fait une douzième injection intraveineuse de 20 centimètres cubes. Immédiatement le malade éprouve une sensation de gêne respiratoire, son visage se cyanose pendant une dizaine de minutes. Au bout de 3/4 d'heure apparaissent une crise de contracture, des troubles de la respiration consistant en des pauses expiratoires plus ou moins longues, de la cyanose, puis de la pâleur de la face, un pouls petit et incomptable qui persistent pendant une demi-heure.

Bien que ces symptômes fussent impressionnants ils

n'ont pas fait interrompre la sérothérapie. La treizième injection intraveineuse de 15 centimètres cubes faite 2 jours après n'a d'ailleurs provoqué qu'un peu de cyanose suivie de pâleur et de sueurs.

La quatorzième injection de 10 centimètres cubes pratiquée au bout de 48 heures a été mal tolérée. On a alors cessé le traitement parce que l'état du malade était satisfaisant. »

Une observation analogue due à notre maître Carnot est rapportée dans le *Paris Médical* année 1915, page 541).

Observation XXXI.

Il s'agit d'un soldat blessé, et atteint de tétanos local et tardif, qui à la date du 23 août 1915, a reçu plus de 10 centimètres cubes de l'injection préventive, et sans aucun accident anaphylactique, 160 centimètres cubes par voie intraveineuse, 20 centimètres cubes par voie intrarachidienne et 40 centimètres cubes par voie interstitielle et paranerveuse.

Le 26 août 1915, la température tend à remonter, et est à 38° le matin. Les contractures tétaniques semblent augmenter : il y a, à nouveau, un peu de raideur de la nuque, quelques crampes dans le bras opposé et dans les jambes. On décide d'injecter, une fois encore, 20 centimètres cubes de sérum par voie intraveineuse : mais à peine l'injection est-elle terminée, que le sujet change de figure, se congestionne, a des bouffées de chaleur, un malaise général. Il étouffe, devient cyanotique, a une sensation d'angoisse extrême avec gêne respiratoire et douleur rétrosternale ; en même temps, le pouls devient filiforme, incomptable, une hypothermie extrême se manifeste. Bref, il se produit brutalement un tableau très dramatique, qui est exactement celui que l'on observe expérimentalement après « l'injection déchaînante » lors du choc anaphylactique. Après quelques minutes angoissantes, la face violacée rougit à nouveau, des sueurs profuses apparaissent à la face et aux membres mais exclusivement du côté non tétanisé. Cependant, toute la journée, le malade conserve une grande anxiété, le pouls est à 140, l'hypotension persiste et la situation reste grave.

Les crises tétaniques n'ont cependant pas cessé, elles se manifestent avec fréquence et intensité ; elles siègent toujours de façon prédominante au membre supérieur gauche, mais quelques-unes surviennent aux jambes et au membre supérieur droit. La dysphagie est telle que le sujet ne peut pas même avaler les boissons. Le choc anaphylactique semble accentuer, à ce moment, les phénomènes tétaniques.

Le lendemain, 27 août, dans la matinée, et sans nouvelle injection, le malade, qui paraissait momentanément hors de danger, est brusquement repris d'accidents semblables à ceux de la veille. Le visage se cyanose, le cœur s'affole, la dyspnée éclate, violente, paroxystique ; l'anxiété redevient extrême avec sensation de mort imminente, le pouls est incomptable et l'hypotension considérable ; des sueurs profuses couvrent encore le côté droit non tétanisé. Sous l'influence d'injections d'éther, de caféine, de sérum adrénaliné, la tension remonte, et les accidents dramatiques s'atténuent à nouveau.

Néanmoins, le pouls reste toute la journée hypotendu, filiforme et rapide (140). La température est de 39 le 27 au soir et de 37,7 le 28 au matin. L'angoisse persiste avec agitation psychique. Les crampes tétaniques se sont encore exacerbées au bras gauche, quelques-unes même apparaissent dans les jambes, et dans le bras droit. Raideur de la nuque modérée. Pas de trismus. Dysphagie très accentuée.

Les accidents anaphylactiques continuent avec une moindre brutalité pendant quelques jours, caractérisés par de l'hypotension, de la tachycardie (140), un malaise extrême.

La température reste haute : 39°5, 39°7.

Localement la plaie est devenue rouge, œdématiée et indurée ainsi d'ailleurs que toutes les régions injectées de sérum, mais sans phénomènes de nécrose (anaphylaxie locale).

Puis assez brusquement à partir du 4e jour, la température redescend à 38°9 le 30 au soir et à 37°8, 37°4 le 31.

Le pouls tombe de 140 à 112 par minute, l'anxiété s'atténue considérablement, la confiance renaît. Les crampes tétaniques elles-mêmes diminuent d'intensité et de fréquence (une douzaine seulement dans les 24 heures) et il persiste surtout une contracture permanente pliant l'avant-bras sur le bras.

La dysphagie a disparu, le malade boit, l'appétit revient.

Bref, 5 jours après le choc anaphylactique, se produit une véritable période critique avec altération rapide de tous les sympôtmes non seulement anaphylactiques, mais aussi tétaniques et avec une détente générale.

Ainsi dans l'observation de M. Carnot, comme dans celle de MM. Nobecourt et Peyre, nous constatons l'apparition de cet afflux congestif intense de la face, suivi de sueurs et de tendances syncopales que nous avons nous même observées dans l'administration du serum de Leclainche et Vallée par la voie intraveineuse.

Ces phenomenes, qui sont en tous points semblables à ceux du choc peptonique, ne se produiraient pas en administrant le serum antitetanique sous anesthésie générale, ainsi qu'en paraît témoigner l'observation ci-dessous de Martin et Darré.

Observation XXXII (Résumé) (1).

Il s'agit d'un charretier de 27 ans qui mourut de son tétanos, bien qu'il fut traité énergiquement par la sérothérapie sous cutanée et intraveineuse associées.

Au cours du traitement, cet homme robuste et bien portant a présenté des accidents sériques que nous n'avons jamais observés avec cette intensité. Quoique n'ayant jamais reçu de sérum antérieurement, il a eu des complications locales et générales qui nous ont obligés de suspendre 2 fois la sérothérapie.

Vers le 17 septembre 1913, nous avons remarqué au niveau des injections sous-cutanées de l'œdème dur, rouge et douloureux. Toute la peau du ventre présentait un phénomène d'Arthus des plus nets, et tout attouchement de la peau à ce niveau provoquait une crise de contracture douloureuse. Il nous fut impossible de continuer les injections sous-cutanées, et nous hésitâmes à reprendre les injections intraveineuses, ce que nous fîmes seulement quand le malade fut soumis aux inhalations chloroformiques, et sous le chloroforme.

(1) *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 16 janvier 1914.

Le malade endormi supporta très bien une injection de 30 centimètres cubes intraveineuse le 18 septembre, puis une injection de 50 centimètres cubes intraveineuse le 19. Le 20 septembre, le malade étant mieux, on cessa le chloroforme : mais pour garder le malade sous l'influence du sérum, on injecte dans les veines du sérum aussi lentement que possible et, après 8 centimètres cubes, la face devient violacée : le malade prévient qu'il étouffe : on arrête l'injection. Deux minutes après, tout rentre dans l'ordre. Depuis ce moment, le malade fut mieux. Nous ne songeâmes plus à donner du sérum par la voie veineuse...

Nous avons personnellement assisté à des injections intraveineuses de sérum de Leclainche et Vallée pratiquées sous anesthésie générale par l'éther, dans le service de MM. Larue et Teyssandier : nous n'avons pas vu apparaître la cyanose qui dans les conditions ordinaires fait tant redouter cette voie d'introduction du sérum. Il semble donc que la sérothérapie intraveineuse qui est à déconseiller à l'état de veille, puisse être recommandée lorsque le sujet est sous l'influence du chloroforme ou de l'éther.

CONDITIONS ÉTIOLOGIQUES DES RÉACTIONS SÉRIQUES AU COURS DE LA SÉROTHÉRAPIE ANTITÉTANIQUE

Si l'on consulte les ouvrages classiques sur cette question particulière des conditions étiologiques des réactions sériques, on est surpris du grand nombre de facteurs que les auteurs font intervenir pour expliquer l'apparition ou la non apparition des accidents sériques.

De ces multiples facteurs étiologiques, les uns ont trait à la nature du sérum, d'autres à la quantité injectée, d'autres encore à la susceptibilité particulière de l'individu injecté. Nous les étudierons successivement sans avoir la prétention de n'en avoir point oublié.

Nature du sérum.

La nature du sérum, pour tous les auteurs, joue un grand rôle dans l'éclosion des accidents sériques. Pour nous en tenir au sérum antitétanique d'origine chevaline, le seul pratiquement utilisé et utilisable, il peut exister d'un échantillon de sérum à l'autre de grandes différences au point de vue de la détermination des réactions sériques.

Ainsi un sérum âgé déterminerait plus d'accidents qu'un sérum jeune : d'où l'intérêt de n'injecter autant que possible que du sérum récemment prélevé sur les animaux producteurs. L'Institut Pasteur recommande de n'employer ses flacons de sérum que dans l'année qui suit le prélèvement ; la date de ce prélèvement est inscrite sur chaque flacon ou tout au moins sur chaque boîte de 12 flacons.

D'autre part un sérum additionné d'antiseptique, tel que l'est le sérum phéniqué américain paraît donner un plus grand pourcentage de réactions qu'un sérum vierge de tout agent chimique, tel que l'est celui de l'Institut Pasteur. Ce dernier sérum, selon Besredka est aussi moins générateur d'accidents que les sérums étrangers du fait que contrairement à ce qui se passe hors de France, « à l'Institut Pasteur, on chauffe les sérums thérapeutiques à 56°, quatre fois de suite, pendant une heure chaque fois. » La chaleur atténuerait considérablement la toxicité des sérums.

Il n'est pas jusqu'à la race des chevaux producteurs, à la nourriture qu'on leur donne, qui ne puisse influer sur la toxicité du sérum antitétanique. On aurait même observé des cas où le sérum de certains chevaux ne donnait jamais d'accidents alors que le sérum d'autres chevaux déterminaient fréquemment de grosses éruptions (Major Lambert, in *The Medical Bulletin* publié par la Société de la Croix-Rouge américaine en France, février 1918).

Doses de sérum.

Pour certains auteurs qui envisagent surtout, il est vrai, la sérothérapie antidiphtérique, la quantité de sérum que l'on injecte joue un rôle important. Tandis qu'avec de petites doses on observerait fréquemment des accidents sériques, avec des doses massives, on en observerait plus rarement. Il nous est difficile de dire si cette opinion d'apparence paradoxale correspond à la réalité en ce qui concerne le sérum antitétanique. Notre expérience est trop restreinte. Nous ne nous sommes jamais cru autorisé à imposer à un blessé une dose prophylactique de sérum supérieure à 10 centimètres cubes. Aussi bien pendant la guerre, il importait de ne pas gaspiller un produit aussi précieux que le sérum antitétanique.

Deux fois seulement il nous a été permis d'observer des blessés ayant reçu en une seule fois 20 centimètres cubes. De ces deux malades, l'un primo-injecté n'a fait aucune réaction, l'autre pluri-injecté a présenté 5 ou 6 heures après la piqûre des accidents cutanés et généraux qui ont duré plusieurs jours.

D'autre part, notre blessé de l'Observation XXIX qui reçut d'abord 40 centimètres cubes, puis 20 centimètres cubes dans les espaces sous-arachnoïdiens ne présenta pour ainsi dire aucune réaction générale, thermique ou cutanée. Mais au niveau d'une réinjection sous-cutanée de 20 centimètres cubes, il fit une vive réaction locale qui persista longtemps.

Jousset, à propos de la sérothérapie antituberculeuse (*Presse Médicale* du 5 août 1918) donne des chiffres de réaction plus forts pour les doses massives, dont il est d'ailleurs un chaud partisan, que pour les doses moyennes et surtout que pour les doses faibles.

Qualités des sujets injectés.

Les conditions de terrain ont, de l'avis de tous les auteurs, une très grande importance en sérothérapie.

Ainsi on admet que chez les adultes les réactions sériques sont plus vives et plus fréquentes que chez les enfants. Nous n'avons pas pu vérifier le fait, notre observation ayant porté exclusivement sur des soldats. Tout ce que nous pouvons dire, c'est que les jeunes soldats ne font pas moins de réactions que les vieux R. A. T.

L. Martin a également insisté « depuis longtemps déjà sur la fréquence et l'intensité des réactions sériques chez les tuberculeux ». Nous n'avons pas eu l'occasion de pratiquer des injections antitétaniques chez des sujets atteints de tuberculose en évolution. Tout ce que nous avons pu remarquer, c'est que les soldats ver-

sés dans le service auxiliaire pour faiblesse de constitution n'ont pas été plus sensibles au sérum que les soldats robustes appartenant au service armé. Jousset, chez des tuberculeux, (*Presse Médicale* du 5 août 1918) a eu avec des doses de sérum antituberculeux analogues à nos doses de sérum antitétanique un chiffre de 28 p. 100 d'accidents sériques.

D'après la plupart des auteurs, la principale cause de l'apparition ou de la non-apparition des accidents sériques réside surtout dans le fait que le sujet a ou non déjà reçu antérieurement du sérum de cheval dans son organisme soit par la voie sous-cutanée, soit par la voie intrarachidienne ou intraveineuse. L'opinion couramment répandue est que les sujets injectés pour la première fois font beaucoup moins souvent des réactions sériques que les réinjectés.

Ainsi Martin et Darré (Comptes-rendus du XIII[e] Congrès français de Médecine, page 65 et suivantes) donnent pour le sérum antidiphtérique un chiffre global de 14 p. 100 d'accidents sériques chez les primo-injectés et de 48 p. 100 chez les réinjectés. Ces auteurs n'indiquent d'ailleurs pas quel est le pourcentage relatif des réactions généralisées par rapport aux réactions localisées.

Nous avons vu plus haut qu'avec la sérothérapie antitétanique, nous trouvons des chiffres de réactions sériques beaucoup plus élevés que ceux donnés par Martin et Darré dont les observations ont trait surtout à la sérothérapie antidiphtérique infantile.

Chez nos primo-injectés nous avons noté 62 p. 100 de réactions sériques et chez les pluri-injectés 80 p. 100. La plus grande fréquence des réactions chez les réinjectés est donc également constatée dans notre statistique, mais pas dans des proportions aussi fortes que dans la statistique de Martin et Darré.

PATHOGÉNIE DES RÉACTIONS SÉRIQUES AU COURS DE LA SÉROTHÉRAPIE ANTITÉTANIQUE

La pathogénie des réactions sériques est encore assez obscure, et les avis divergent sur ce sujet d'une façon sérieuse.

Il n'y a guère qu'une question sur laquelle tout le monde soit à peu près d'accord : c'est celle de l'attribution des accidents non pas à l'antitoxine tétanique, mais au sérum de cheval qui sert de véhicule à cette antitoxine.

Pourtant quelques auteurs se sont demandé si, toutes choses étant égales d'ailleurs, le sérum antitétanique n'était pas plus générateur d'accidents sériques que les autres sérums en général, et le sérum antidiphtérique en particulier. N'ayant pas une grande expérience de la sérothérapie antidiphtérique chez les adultes, il nous est difficile d'émettre une opinion à ce sujet. Tout ce que nous pouvons dire, c'est que dans le traitement des méningites cérébro-spinales de l'adulte, les accidents nous ont paru au moins aussi fréquents ou aussi graves que dans le traitement par le sérum antitétanique.

Nous ne ferons pas ici un exposé de toutes les théories qui ont été émises pour expliquer les accidents sériques. Nous ne retiendrons que celle qui semble rallier le plus de suffrages et qui nous paraît le mieux correspondre à la réalité.

On sait, d'après les lois biologiques les mieux établies, que toute albumine étrangère introduite dans la

circulation sanguine de l'homme doit être considérée comme un antigène déterminant l'apparition d'anticorps. Le sérum de cheval du sérum antitétanique constitue donc un antigène, et tout sujet injecté présente donc rapidement dans son sang des anticorps. Le rôle de ces anticorps est de réagir sur le poison que constitue l'antigène, c'est-à-dire le sérum, pour le détruire, l'éliminer de l'organisme ou tout au moins le rendre inoffensif.

Une des façons pour l'anticorps de se débarrasser de l'antigène, c'est de le précipiter. Les travaux de Tschistovitch, de Hamburger et Moro, de Von Pirquet et Schick et surtout de Marfan, Rovère, Le Play et Lemaire ont nettement établi que, chez les animaux de laboratoire tels que le lapin, une injection de sérum de cheval amène dans le sang des modifications humorales telles qu'au bout de quelques jours le sang du lapin injecté acquiert la propriété de précipiter *in vitro* le sérum de cheval. On dit que le sérum du lapin contient des précipitines. (Toute cette question des précipitines est remarquablement exposée dans la Thèse de Lemaire, Paris, 1906).

Les mêmes travaux ont également montré que chez l'homme l'injection de sérum de cheval détermine l'apparition dans le sang de semblables précipitines. Mais tandis que chez le lapin tous les animaux injectés ont des précipitines, chez l'homme les précipitines n'existent ou tout au moins ne peuvent être mises en évidence *in vitro* que chez les sujets qui font des accidents sériques un peu sérieux. Il semble donc qu'il y ait une relation très étroite entre l'existence des précipitines et l'apparition des accidents sériques.

La précipitation que l'on constate *in vitro* se passerait *in vivo* dans les vaisseaux capillaires ; « les précipitines amèneraient la coagulation du sérum en circula-

tion dans l'organisme, et de petites thromboses se formeraient qui troubleraient la circulation de la peau et détermineraient l'éruption. » (Voir Louis Martin in « *Médicaments microbiens* », Bibliothèque Gilbert et Carnot, pages 208 et suivantes dans la 2e édition). Le phénomène physique qu'est la précipitation serait donc à l'origine des phénomènes morbides observés.

Reste à expliquer pourquoi les sujets qui ont reçu antérieurement du sérum de cheval font plus fréquemment (80 p. 100 au lieu de 62 p. 100) des réactions sériques que les sujets neufs, et pourquoi ces réactions se produisent en général d'une façon plus précoce.

Beaucoup d'auteurs font alors intervenir la notion d'anaphylaxie. Une première injection aurait sensibilisé l'organisme vis-à-vis du sérum de cheval, si bien qu'une réinjection même d'une faible dose de ce même sérum suffirait à déterminer immédiatement le choc anaphylactique.

Nous n'entrerons pas dans le détail des théories un peu compliquées exposées dans le livre récent de Besredka (Anaphylaxie et antianaphylaxie Masson et Cie, Paris, 1917). Il nous a semblé, comme à beaucoup d'autres et à Jousset en particulier, qu'il n'était nul besoin d'invoquer l'anaphylaxie pour expliquer les accidents sériques. La théorie des précipitines nous paraît y suffire.

On peut très bien admettre que l'anticorps précipitant précédemment élaboré lors d'une première injection, subsiste très longtemps dans l'organisme, même si nos moyens d'investigation imparfaits ne permettent pas de déceler cette précipitation *in vitro*. Et on peut également très bien admettre que dans ces conditions une nouvelle injection ne fasse que renforcer le pouvoir précipitant subsistant de la première injection : les anticorps nés de la deuxième injection s'ajoutent à ceux de

la première. De même que dans une vaccination antimicrobienne, l'immunité s'accroît à chaque piqûre, de même dans la sérothérapie, le pouvoir précipitant (immunisant en quelque sorte) augmente à chaque injection.

Aussi bien, les accidents sériques ne rappellent que de fort loin les accidents anaphylactiques. L'anaphylaxie a pour caractère principal « à la fois la tolérance de l'organisme pour la dose toxique, et son intolérance immédiate pour la dose déchaînante : et cependant la première dose peut être très forte et la seconde infiniment faible. » (Conformément Chauffard, XIII[e] Congrès de Médecine). Or, on n'observe rien de pareil dans les accidents sériques des réinjectés.

Non seulement l'organisme n'a pas toujours été tolérant pour une première injection. Mais encore et surtout la seconde injection dite déchaînante ne détermine que très rarement d'une façon immédiate la réaction dite anaphylactique. Celle-ci pour se produire demande presque toujours une certaine incubation qui peut durer plusieurs jours.

Autre chose : les accidents sériques même les plus violents ne rappellent que d'assez loin le choc anaphylactique. Les cas sont très rares où l'on retrouve la dyspnée, l'angoisse, la tachycardie, l'abaissement de la pression artérielle, l'hypothermie, la leucopénie, bref tous ces symptômes dramatiques survenant brusquement qui caractérisent le choc anaphylactique.

Et que dire de tous les sujets injectés une première fois qui avec une très grande fréquence font aussi des accidents sériques et même parfois des accidents aussi impressionnants que les réinjectés, et rappelant le choc anaphylactique ? Ceux-là n'ont pourtant pas été sensibilisés par une première injection. Il est vrai qu'on a prétendu que les sujets qui faisaient ainsi d'emblée des

réactions vives pouvaient avoir auparavant ingéré de la viande de cheval et par conséquent du sérum équin. Mais, outre que le passage des albumines sériques au travers de la muqueuse intestinale sans subir de transformation soit très discutable, n'avons-nous pas vu tous des accidents sériques chez des sujets n'ayant jamais absorbé de leur vie de viande de cheval. Jousset dit même avoir observé des accidents sériques chez deux jeunes enfants dont l'alimentation n'avait jamais comporté que du lait et des œufs.

A notre sens, c'est donc dénaturer entièrement l'anaphylaxie que de vouloir attribuer à ce phénomène biologique la production des accidents sériques chez l'homme. Si la théorie des précipitines que nous avons brièvement exposée n'explique pas tout dans le développement des réactions sériques, s'il y a encore beaucoup d'inconnues dans le domaine de ce que d'aucuns appellent « la maladie du sérum », il nous est cependant apparu que la théorie de l'anaphylaxie était encore la moins susceptible de nous donner la clé du problème. Et, au moins en ce qui concerne la sérothérapie sous-cutanée, nous sommes tenté de conclure avec Jousset qu'« en sérothérapie l'anaphylaxie n'existe pas. »

TRAITEMENT DES RÉACTIONS SÉRIQUES AU COURS DE LA SÉROTHÉRAPIE ANTITÉTANIQUE

Traitement curatif.

Bien souvent, les réactions sériques, surtout si elles sont légères, ne méritent pas qu'on s'attache à leur traitement.

Ce n'est que lorsque la réaction incommode vraiment celui qui en est porteur que l'on pourra avoir recours aux multiples médications qui ont été indiquées : purgation ; chlorure, citrate ou lactate de calcium, belladone ou adrénaline à l'intérieur ; poudre de talc, huile camphrée sur les éléments éruptifs, principalement dans l'urticaire ; pansement humide chaud sur les régions douloureuses telles que l'aine, lors des réactions ganglionnaires importantes, ou la cuisse dans le cas d'érythème simple douloureux. Il faut surtout recommander au malade de ne pas se gratter pour éviter de faire apparaître de nouveaux éléments éruptifs en cas d'urticaire.

Lorsque les accidents sériques sont intenses et s'accompagnent du syndrome dit anaphylactique dont nous avons parlé plus haut, on peut être amené à pratiquer des injections sous-cutanées d'huile camphrée ou d'un toni-cardiaque quelconque. De tels cas sont exceptionnels, et pour notre part, nous n'en avons jamais observé.

Ce que l'on voit le plus fréquemment et qui ne laisse pas d'être impressionnant, ce sont les accidents laryngés dus à l'œdème glottique au cours de l'urticaire sé-

rique. Ces accidents, bien que parfois très dramatiques se terminent toujours favorablement et d'autant plus vite que l'on a pris soin d'envelopper le cou dans un grand pansement humide et de maintenir le malade asphyxiant dans une atmosphère surchargée de vapeur d'eau. Si l'asphyxie malgré ce traitement faisait des progrès, et qu'on craigne une issue fatale, on pourrait être amené à pratiquer le tubage du larynx ou par pis-aller, la trachéotomie basse. Mais, encore une fois, nous n'avons jamais vu ou entendu parler de pareils accidents, et nous n'avons pas recueilli dans la littérature médicale d'observation de ce genre. (Nous parlons toujours, bien entendu, de la sérothérapie antitétanique chez les soldats, et laissons de côté la sérothérapie antidiphtérique chez les enfants).

D'une façon générale, il ne faut pas se faire illusion sur la puissance et l'efficacité des moyens thérapeutiques dont nous disposons pour juguler les accidents sériques. Nous avons nettement l'impression que ces accidents sont au-dessus de nos ressources thérapeutiques et que la médication souveraine et spécifique est encore à trouver.

Traitement prophylactique.

En l'absence de toute thérapeutique vraiment efficace des accidents sériques déclarés, il importerait d'éviter l'apparition de ces accidents.

Malheureusement, cette thérapeutique prophylactique est aussi décevante que l'autre.

On a proposé pour diminuer la fréquence des accidents sérotoxiques de faire absorber par le sujet injecté une dose quotidienne plus ou moins élevée de certains sels tels que le chlorure de calcium ou le citrate de soude. Nous avons vu dans certaines salles, comme

dans celles de notre camarade Humbert dans le service du Dr Kuss, administrer systématiquement à tous les injectés du chlorure de calcium. Il ne nous est pas nettement apparu que les réactions sériques fussent moins fréquentes ni moins violentes que dans les autres salles où cette méthode n'était pas employée.

Nous n'avons pas une très grosse expérience de la médication préventive par le citrate de soude. Mais elle ne nous paraît guère plus efficace que la précédente, bien que peut-être plus rationnelle.

Nous en dirons autant de la médication préventive par l'adrénaline que l'on a également proposée il y a quelque temps.

Pour éviter les accidents sero-toxiques chez les individus ayant déjà reçu du sérum de cheval et l'ayant mal supporté, certains auteurs préconisent l'emploi de sérum d'un autre animal que le cheval. Mais il est matériellement impossible de se procurer dans le commerce du sérum antitétanique qui ne soit pas d'origine équine. Et même si de tels sérums existaient, il n'est pas certain qu'on ferait diminuer le nombre et la gravité des accidents chez les réinjectés, car les sérums bovin, caprin, etc., sont en général plus mal tolérés par l'organisme humain que le sérum de cheval.

Enfin, pour éviter les accidents graves chez les individus réinjectés, Besredka a proposé d'employer sa méthode dite antianaphylactisante. Elle consiste essentiellement en ceci : avant de pratiquer la nouvelle injection thérapeutique, on « désanaphylactise » le sujet en lui injectant quelques minutes ou quelques heures avant une ou plusieurs doses très petites de sérum sous la peau. Cette méthode, à vrai dire, a surtout été préconisée par son auteur pour la sérothérapie intrarachidienne ou intraveineuse ; mais on l'a étendue également à la sérothérapie hypodermique. Elle a rapidement con-

quis droit de cité et tous les médecins de tous les pays y ont fréquemment recours. Nous même dans plusieurs cas avons pratiqué des injections « antianaphylactisantes » chez des réinjectés. Mais il ne nous a pas semblé que ces injections nous aient mis davantage à l'abri des réactions sériques, bien au contraire, ainsi qu'en fait foi l'observation ci-dessous :

Observation XXXIII.

Br..., Auguste, du 22e d'Artillerie de campagne, âgé de 32 ans et appartenant au service armé, a reçu le 13 novembre 1916, à l'occasion d'une blessure accidentelle, une injection de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique sous la peau de la cuisse gauche. Ce sérum, dont le malade n'a pu nous dire l'origine, aurait déterminé pendant 3 ou 4 jours une douleur assez vive dans la cuisse, sans urticaire : les démangeaisons dont il se plaignait en même temps auraient été attribuées par son médecin à la gale et à la pédiculose.

Quoi qu'il en soit, cet artilleur, un an après cette première injection, entre dans notre service pour des blessures superficielles des pieds par éclats d'obus. Comme ce blessé a eu même temps été légèrement touché par les gaz, et qu'il se plaint d'être gêné pour respirer et d'avoir un léger point de côté gauche (pas de fracture de côte), nous estimons qu'il y a peut-être lieu d'être prudent dans l'administration du sérum antitétanique, afin d'éviter l'éclosion d'accidents sériques pouvant retentir sur les voies respiratoires. Sur les conseils de M. Parisot, nous soumettons ce soldat en puissance des soi-disants accidents anaphylactiques à la méthode désanaphylactisante de Besredka.

Le 15 décembre 1917, à 18 heures, nous injectons sous la peau du flanc gauche 1 centimètre cube de sérum de l'Institut Pasteur. Nous n'observons absolument aucune réaction.

Une heure après, à 19 heures, nous injectons 10 centimètres cubes de sérum sous la peau du flanc droit. Pas davantage de réaction.

Le lendemain, 16 décembre, on n'observe rien d'autre que l'habituelle et légère réaction locale douloureuse. L'état pulmonaire du malade s'est amélioré. Cette réaction qui persiste

le 17 s'atténue le 18, et est pour ainsi dire disparue le 19 au réveil du malade.

Mais ce même jour, 19 décembre, c'est-à-dire le 4e jour, apparaissent simultanément vers 9 heures du matin deux placards gauffrés typiques, un au niveau de chaque piqûre. Il existe en même temps quelques démangeaisons locales, et un peu d'adénite inguinale commence à se manifester des deux côtés. Exanthème, prurit et engorgement ganglionnaire sont plus accusés à droite, côté de la 2e injection de 10 centimètres cubes, qu'à gauche, où a été pratiquée la 1re injection de 1 centimètre cube.

Le 20, tous ces symptômes ont augmenté d'intensité. On note en même temps un peu d'embarras gastrique. On donne une purgation au malade.

Le 21, l'exanthème paraît en voie de régression ; il est cette fois plus étendu du côté gauche, et l'adénite est également plus marquée de ce côté, contrairement à ce que nous avons observé les jours précédents. Malgré la purgation, il persiste un mauvais état digestif.

Le 22, l'exanthème redevient plus net à droite qu'à gauche. On remarque de plus quelques élevures urticariennes à droite.

Le 23, l'éruption urticarienne fait de gros progrès. Et bientôt presque tout l'abdomen est recouvert d'éléments ortiés très prurigineux qui, joints à l'adénite douloureuse bilatérale incommodent considérablement le malade. Pas d'élévation thermique.

Le 24, l'exanthème est en voie de régression. L'adénite inguinale est plus marquée du côté gauche.

Le 25, l'exanthème est disparu ; il a par conséquent duré 6 jours. Les deux aines sont encore douloureuses, davantage à droite, semble-t-il.

Le 26 et les jours suivants, l'exanthème est toujours absent. L'adénite est en voie de régression.

Dans la nuit du 29 au 30 décembre, seraient apparus, au dire du malade des boutons et des démangeaisons au niveau des flancs. Mais le 30, à la visite, nous ne constatons rien d'anormal. L'adénite est presque disparue.

Le malade sort guéri le 31 décembre.

Nous ne sommes pas seul à avoir observé sinon les mauvais effets, du moins les effets nuls des injections antianaphylactisantes de Besredka. Déjà dans la littérature médicale, les exemples se multiplient d'échecs.

En mai 1918, Bloch et Hébert, à propos de la sérothérapie antiméningococcique écrivent ceci dans les *Archives de médecine et de pharmacie militaire* :

« On n'évite pas toujours des ébauches de choc qui se caractérisent ainsi : pâleur, vomissements, constriction thoraco-abdominale, chute subite de la pression artérielle, accélération du pouls, apparition instantanée d'urticaire géante, généralisée. »

Pis encore, en septembre 1918, Jacques Mairesse et Jean Régnier ont rapporté dans la « *Presse Médicale* » un cas de mort consécutif à une reprise de traitement chez un blessé soumis à la sérothérapie antigangreneuse (par la voie hypodermique très vraisemblablement). Ces deux auteurs écrivent ceci : « Pour ce cas, nous avions été prévenus par une réaction exceptionnellement brutale après la première injection. Nous avons pratiqué la seconde injection à cause de l'étendue et de la gravité des lésions gangréneuses. Nous avions cru prendre les précautions antianaphylactisantes classiques. Mais nous n'avons pas laissé un intervalle de temps assez long entre les injections préparantes et celle de la dose principale. » Ces auteurs ne précisent d'ailleurs pas quel fut cet intervalle de temps.

Aussi bien, si l'on consulte les auteurs qui, après Besredka, préconisent la méthode antianaphylactisante, on est frappé par la variabilité des indications fournies au sujet des intervalles de temps qui doivent séparer la ou les injections préparantes de l'injection principale. Ce dernier fait, lui aussi, nous montre que la méthode de Besredka n'est pas encore au point, tant s'en faut.

On peut attribuer à cette méthode une efficacité rela-

tive dans la sérothérapie intrarachidienne qui porte le sérum hétérologue au contact des centres nerveux et du bulbe en particulier. La réaction locale sur les méninges est peut-être (nous disons peut-être) moins brutale en employant successivement de petites doses, en déterminant une série de petits chocs successifs qui accoutument peu à peu les centres nerveux. Mais si la réaction peut être atténuée, répartie sur un temps plus long, elle n'est pas supprimée le moins du monde. Et chacun a pu observer, comme nous chez des méningococciques, des accidents sérieux après une sérothérapie intrarachidienne rigoureusement conduite selon les indications de Besredka.

En tout cas, la méthode de Besredka nous a paru n'avoir aucune influence favorable sur les réactions sériques extrabulbaires, et en particulier sur les réactions cutanées. Aussi bien, nous ne sommes pas pour nous en étonner, puisque, contrairement à ce que pense Besredka, nous estimons, après Jousset, que les accidents sériques ne doivent pas être mis sur le compte de l'anaphylaxie.

En somme, dans l'état actuel de nos connaissances, il n'y a pas de procédé certain de prévenir l'éclosion des réactions sériques aussi bien chez les primo injectés que chez les réinjectés. La meilleure façon de raréfier les accidents sériques, c'est encore de s'abstenir de toute sérothérapie inutile et de ne pas se livrer à cette débauche d'injections prophylactiques subintrantes que nous avons vu pratiquer dans certains services.

Ce qu'il faut surtout éviter, c'est d'aggraver l'état des malades présentant des accidents sérieux en leur injectant de nouveau du sérum. A moins d'avoir la main forcée, mieux vaut attendre que les accidents sériques se soient atténués pour renouveler l'injection. Il ne faut

surtout par l'en présence d'un pseudo-tétanos d'origine cérébrale (Observations IX, X et XI), inhibant un traitement curatif indemne. On a remarqué d'ailleurs que les accidents sérotoxiques, au point de déterminer la mort (Observation XXII).

CONCLUSIONS

I. — Chez les soldats à qui l'on injecte pour la première fois sous la peau du sérum antitétanique de l'Institut Pasteur, nous avons observé une proportion de :

37 pour 100 de réactions nulles ou négligeables ;

31 pour 100 de réactions localisées ;

31 pour 100 de réactions généralisées.

Les réactions localisées ont consisté essentiellement en engorgements ganglionnaires locaux et en exanthèmes localisés au point d'injection (érythème simple, érythème polymorphe ou margine aberrant de Marfan, et surtout érythème ortie et érythème piquelé que nous proposons d'appeler « érythème gauffré »).

Les réactions généralisées ont revêtu un aspect très différent suivant les sujets. Les manifestations le plus souvent rencontrées ont été : des exanthèmes (érythème simple, érythème polymorphe, et surtout érythème ortie, exceptionnellement exanthème morbilliforme) ; des énanthèmes buccaux et laryngés avec œdème de la glotte ; des tuméfactions ganglionnaires plus ou moins généralisées ; des arthralgies et des myalgies pouvant s'accompagner de contractures musculaires (pseudo-tétanos sérique, trismus sérique) ; de l'hyperthermie ; des accélérations du pouls ; des vomissements ; de la diarrhée ; des atteintes plus ou moins sérieuses de l'état général.

II. — Chez les soldats injectés une seconde, une troisième fois... par la voie hypodermique avec du sérum antitétanique de l'Institut Pasteur, nous avons observé une proportion de :

20 pour 100 de réactions nulles ou insignifiantes ;

60 pour 100 de réactions localisées ;

20 pour 100 de réactions généralisées.

Les réactions localisées, de même que les réactions généralisées ont, en gros, été les mêmes que chez les primo-injectés.

III. — Chez les soldats à qui on fait des réinjections sous-cutanées successives de sérum antitétanique Pasteur dans un court espace de temps, il semble que les réactions soient plus vives et plus fréquentes.

IV. — Au cours de la sérothérapie sous-cutanée, le sérum phéniqué américain semble provoquer plus d'accidents sériques que le sérum chauffé préparé par l'Institut Pasteur.

V. — Les injections de sérum antitétanique par la voie rachidienne, à la condition qu'elles soient faites avec prudence, semblent ne pas donner naissance à plus d'accidents que celles pratiquées par la voie sous-cutanée.

Par contre, la voie intraveineuse paraît devoir être déconseillée, bien que nous n'ayons pas trouvé dans la littérature de cas de mort dûe à cette façon de procéder.

VI. — Au point de vue pathogénique, la théorie des précipitines nous paraît suffire à expliquer l'apparition des accidents sériques, aussi bien chez les réinjectés que chez les primo-injectés. Il nous semble inutile, comme à beaucoup d'auteurs, et à Jousset en particulier, de faire intervenir dans la pathogénie des accidents sériques la notion de l'anaphylaxie.

VII. — Les moyens thérapeutiques dont nous disposons pour guérir les accidents sériques déclarés sont encore bien précaires.

Dans l'état actuel de nos connaissances, nous ne sommes guère mieux armés pour prévenir les accidents sériques.

VIII. — En résumé, si les accidents sériques sont fréquents au cours de la sérothérapie antitétanique des adultes, si nos moyens de lutter contre eux sont faibles, il n'en reste pas moins qu'ils n'entraînent pour ainsi dire jamais de graves conséquences entre les mains d'un médecin averti qui manie sagement le sérum. Il suffit de bien connaître l'existence de ces accidents pour ne pas les redouter, pour ne pas les aggraver, et aussi pour ne pas croire à un échec de la sérothérapie lorsqu'on se trouve en présence d'un pseudo-tétanos d'origine sérique. L'étude approfondie des réactions dûes au sérum ne peut que renforcer la confiance que nous avons dans cette merveilleuse médication qu'est la sérothérapie antitétanique.

BIBLIOGRAPHIE (Récente)

ACCIDENTS SÉROTHÉRAPIQUES EN GÉNÉRAL

Bassal et Sebe. Symptomatologie pathogénie et traitement des accidents sérothérapiques. *Archives médicales de Toulouse*. Tome XVIII. 1911 et Tome XIX. 1912.

On trouvera dans ce travail très documenté toute la bibliographie antérieure à 1912.

Courtois-Suffit et Giroux. Les formes anormales du tétanos. *Collection Horizon. Masson, éditeurs*, 1916. Voir surtout les pages 118 et suivantes.

Ewald. Ueber Serumkrankheit. *Münchener medizinische Wochenschrift*, 9 octobre 1917.

Freund. Zum anaphylaktischen Shock im Verlauf der Tetanusbehandlung. *Bruns' Beiträge*, *Bd.* 98, page 269, 1916.

Joannovics. Zum anaphylaktischen Shock im Verlauf der Tetanusbehandlung. *Bruns' Beiträge* Bd. 105, 1917.

Jousset. La sérothérapie à doses massives et le mythe de l'anaphylaxie. *Presse Médicale*, 5 août 1918.

Lapierre. Étude critique des observations d'échec de la sérothérapie préventive antitétanique et d'un certain nombre d'accidents. *Thèse de Paris*, 1913. Consulter principalement la bibliographie.

Marfan. Innocuité des injections sous-cutanées de sérum hétérogène. *Bulletins et Mémoires de la Société*

Medicale des Hôpitaux de Paris, séance du 29 octobre 1915, page 899.

Martin. Rapport de la commission pour l'étude des réinjections sériques. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 19 novembre 1915, page 1076.

Di Massary et Martin. Discussion à l'occasion d'un cas de tétanos mortel survenu chez un blessé de guerre non injecté par crainte d'anaphylaxie. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. Séance du 22 octobre 1915, page 860.

Parent. Sérum antitétanique et accidents sériques. *Société de Pathologie comparée*, 6 juillet 1915.

Quéry. Réinjections et réactions sériques. *Société de Pathologie comparée*, 14 mars 1915.

Rocht. Sérum antitétanique et accidents sériques. *Paris Médical*, 1915, page 450.

Schreiber. Une année de pratique de sérothérapie intensive. *Paris Médical*, 18 janvier 1919.

Simon. Die Anaphylaxiegefahr bei der Serumbehandlung. *Münchener medicinische Wochenschrift* 1914, page 2223.

Vicenzi. Les formes sérieuses d'anaphylaxie sérique chez l'homme. *Rivista di Clinica Pediatrica*, Florence, juillet 1915, n° 7, page 337. Conclusions dans le numéro 8, page 393.

FAITS CLINIQUES

(Sérothérapie sous-cutanée, intrarachidienne et intraveineuse)

Bulletins et Mémoires de la Société de Chirurgie de Paris. Séance du 10 janvier 1917. Plus spécialement observation Desplas, page 67.

Castaigne, Tourainl et Françon. Tétanos grave. Sérothérapie massive. Guérison. Discussion : Netter. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. Séance du 19 décembre 1913, page 870.

Josué, Godlewski et Bullon. Deux cas de tétanos grave. Serothérapie sous-cutanée intensive. Guérison. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. Séance du 26 décembre 1913, page 909.

Martin et Darré. Traitement du tétanos grave par l'association de la sérothérapie et de l'anesthésie générale. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. Séance du 16 janvier 1914, p. 23.

Pignol, Brissel et Lumonnier. A propos du tétanos et de la sérotherapie intrarachidienne massive (Remarques et résultats. Trente-six cas traités). Rapport de Walther. *Bulletins et Mémoires de la Société de Chirurgie de Paris*. Séance du 6 octobre 1916, page 1914.

Nobécourt et Peyre. Tétanos chez un garçon de 8 ans guéri par la sérothérapie intraveineuse intensive. *Archives de médecine des enfants*. Novembre 1916. Page 588 et suivantes.

PATHOGENIE

Besredka. Anaphylaxie et antianaphylaxie. *Masson et Cie, éditeurs*. Paris 1917.

TRAITEMENT

Flandin. Accidents sériques graves et prolongés traités par le sérum de cheval. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*. Séance du 6 février 1914, page 242.

Otto et Hoffer. Die prophylaxie der Serumkrankheit

im besonderen durch antianaphylaktische Schutzimpfungen. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*, 80 Bd. 1 Heft 1915.

Vu :
Le Président de la these,
PIERRE DELBET.

Vu :
Le Doyen de la Faculté,
HENRI ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. POINCARÉ.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction et division du travail 7

Réactions consécutives aux injections sous-cutanées de sérum antitétanique Pasteur, chez les primo-injectés.. 10

Réactions consécutives aux injections sous-cutanées de sérum antitétanique Pasteur, chez les réinjectés (secundo ou pluriinjectés) 49

Etude des réactions consécutives aux injections sous-cutanées de sérum antitétanique phéniqué américain... 64

Réactions consécutives à la sérothérapie intrarachidienne et intraveineuse 71

Conditions étiologiques des réactions sériques au cours de la sérothérapie antitétanique 82

Pathogénie des réactions sériques..... 86

Traitement des réactions sériques..... 91

Conclusions 99

Bibliographie 103

Paris. — Typ. A. DAVY, 52, rue Madame.

31

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE